

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Teva, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.

INN. *Voriconazolium*

Teadavalevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge piklik õhukese polümeerikattega tablett (mõõtmed: ligikaudu 17,2 mm x 7,2 mm), mille ühel küljel on märgistus “V” ja teisel küljel “200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vorikonasool on laia toimespektriga triasooli tüüpi seentevastane ravim, mis on näidustatud täiskasvanutele ja lastele vanuses 2 aastat ja vanemad järgmistel juhtudel:

- Invasiivse aspergilloosi ravi.
- Kandideemia ravi mitteneutropeenilistel patsientidel.
- Flukonasoolile resistentsete raskete invasiivsete *Candida*–infektsioonide ravi (sealhulgas *C. krusei* poolt põhjustatud infektsioonid).
- *Scedosporium spp.* ja *Fusarium spp.* poolt põhjustatud tõsiste seeninfektsioonide ravi.

Voriconazole Teva't tuleb eelkõige kasutada patsientidel, kellel on progresseeruvad ja potentsiaalselt eluohtlikud infektsioonid.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kõrge riskiga allogeense vereloome tüvirakkude siirikuga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist vorikonasooliga ja ravi ajal tuleb jälgida ning vajadusel korrigeerida elektrolüütide häired, nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Voriconazole Teva on saadaval 200 mg polümeerikattega tablettidena. Saadaval on ka vorikonasooli teised ravimvormid, nagu infusioonilahuse pulber ja suukaudse suspensiooni pulber.

Ravi

Täiskasvanud

Ravi vorikonasooliga alustatakse kas intravenoosse või suukaudse küllastusannusega, et saavutada juba esimesel ravipäeval plasma püsikontsentratsiooni staadiumile lähedane vorikonasooli kontsentratsioon veres. Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (96%; vt lõik 5.2) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.

Täpsemad juhised soovitatavate annuste kohta on toodud alljärgnevas tabelis:

	Intravenoosne	Suukaudne	
		Patsiendid kehakaaluga 40 kg ja rohkem*	Patsiendid kehakaaluga alla 40 kg*
Küllastusannus (esimesed 24 h)	6 mg/kg iga 12 h järel	400 mg iga 12 h järel	200 mg iga 12 h järel
Säilitusannus (pärast esimest 24 h)	4 mg/kg kaks korda ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas

*Samuti kehtib patsientide kohta vanuses 15 aastat ja vanemad.

Ravi kestus

Ravi kestus peab sõltuvalt patsiendi kliinilisest ja mükoloogilisest ravivastusest olema võimalikult lühike. Pikaajaline ravi vorikonasooliga, rohkem kui 180 päeva (6 kuud), nõuab kasu/riski suhte hoolikat hindamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annuse kohandamine (täiskasvanud)

Ebapiisava raviefekti korral võib suukaudsel manustamisel säilitusannust suurendada 300 mg-ni kaks korda ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvatel haigetel võib suukaudset säilitusannust tõsta 150 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Juhul, kui haige ei talu ravi suure annusega, vähendatakse suukaudset annust järk-järgult 50 mg kaupa kuni säilitusannuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (või 100 mg-ni kaks korda ööpäevas alla 40 kg kaaluvatel haigetel).

Profülaktiline kasutamine, vt teavet allpool.

Lapsed (2...<12-aastased) ja väikese kehakaaluga noorukid (12...14-aastased ja <50 kg)

Vorikonasooli tuleb noorukitele annustada nii nagu lastele, kuna noorukitel metaboliseerub vorikonasool sarnasemalt lastele kui täiskasvanutele.

Soovitatav annustamisskeem on järgmine:

	Veenisisene	Suukaudne
Küllastusannus (esimese 24 tunni jooksul)	9 mg/kg iga 12 tunni järel	Ei ole soovitatav
Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)	8 mg/kg kaks korda ööpäevas	9 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalne annus 350 mg kaks korda ööpäevas)

Märkus: Põhineb populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil 112 immuunpuudulikkusega lapsel vanuses 2...<12 aastat ja 26 immuunpuudulikkusega noorukil vanuses 12...<17 aastat.

On soovitatav alustada ravi intravenoosse annustamisskeemiga ning suukaudset annustamist tuleks kaaluda alles pärast märgatavat kliinilist paranemist. Tuleb tähele panna, et intravenoosse annuse 8 mg/kg puhul on vorikonasooli toime ligikaudu 2 korda suurem kui suukaudse annuse 9 mg/kg puhul.

Lastele soovitatavad suukaudsed annused põhinevad uuringutel, milles vorikonasooli manustati suukaudse suspensiooni pulbrina. Suukaudse suspensiooni valmistamiseks kasutatava pulbri ja tablettide bioekvivalentsust lastel ei ole uuritud. Arvestades eeldatavat piiratud seedetraktist läbiminekuaega lastel, võib tablettide imendumine lastel täiskasvanute omast erineda. Seetõttu soovitatakse 2...<12-aastastel lastel kasutada suukaudse suspensiooni preparaati.

Kõik teised noorukid (12...14-aastased ja ≥ 50 kg; 15...17-aastased, sõltumata kehakaalust)
Vorikonasooli tuleb annustada nii nagu täiskasvanutele.

Annuse kohandamine [lapsed (2... < 12-aastased) ja väikese kehakaaluga noorukid (12...14-aastased ja < 50 kg)]

Ebapiisava raviefekti korral võib annust tõsta järk-järgult 1 mg/kg kaupa (või järk-järgult 50 mg kaupa juhul, kui algannusena kasutati maksimaalselt 350 mg suukaudselt). Patsiendil ravi talumatuse puhul vähendada annust järk-järgult 1 mg/kg kaupa (või järk-järgult 50 mg kaupa juhul, kui algannusena kasutati maksimaalselt 350 mg suukaudselt).

Kasutamist maksa- või neerupuudulikkusega 2...<12-aastastel lastel ei ole uuritud (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Profülaktika täiskasvanutel ja lastel

Profülaktikaga tuleb alustada siirdamise päeval ning võib kesta kuni 100 päeva. Profülaktika peab olema nii lühike kui võimalik, sõltuvalt invasiivse seeninfektsiooni (IFI – *invasive fungal infection*) tekkimise riskist, mis tehakse kindlaks neutroopenia või immunosupressiooni alusel. Profülaktikat võib jätkata kuni 180 päeva pärast siirdamist ainult juhul, kui immunosupressioon või äratõukereaktsiooni püsib (vt lõik 5.1).

Annustamine

Profülaktika soovitatav annustamisrežiim on sama, mis ravi puhul vastavates vanuserühmades. Vaata eespool toodud ravitabeleid.

Profülaktika kestus

Kliinilistes uuringutes ei ole vorikonasooli ohutust ja efektiivsust rohkem kui 180 päeva kestva ravi puhul piisavalt uuritud.

Vorikonasooli profülaktiline kasutamine kauem kui 180 päeva (6 kuud) nõuab kasu/riski suhte hoolikat hindamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Järgnevad juhised kehtivad nii ravi kui ka profülaktika puhul

Annuse kohandamine

Profülaktilisel kasutamisel ei ole annuse kohandamine toime puudumisel või raviga seotud kõrvaltoimete korral soovitatav. Raviga seotud kõrvaltoimete puhul peab kaaluma vorikonasooli kasutamise lõpetamist ja teiste seenevastaste ravimite kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Annuse kohandamine koosmanustamisel

Fenütoiini võib koos vorikonasooliga manustada, kui suukaudsel manustamisel vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 200 mg-lt 400 mg-ni 2 korda ööpäevas (100 mg-lt kuni 200 mg-ni 2 korda ööpäevas suukaudsel manustamisel vähem kui 40 kg kaaluvatel patsientidel), vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Vorikonasooli kombinatsiooni rifabutiiniga tuleb võimalusel vältida. Juhul kui see kombinatsioon on tingimata vajalik, võib suukaudsel manustamisel vorikonasooli säilitusannust suurendada 200 mg-lt 350 mg-ni 2 korda ööpäevas (100 mg-lt kuni 200 mg-ni 2 korda ööpäevas suukaudsel manustamisel vähem kui 40 kg kaaluvatel patsientidel), vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Efavirensit võib koos vorikonasooliga manustada, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni iga 12 tunni järel ning kui efavirensi annust vähendatakse 50% võrra, st 300 mg-ni 1 kord ööpäevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni langus ei mõjuta suukaudselt manustatud vorikonasooli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole vaja mõõduka kuni raske neerukahjustusega haigetel vorikonasooli suukaudseid annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Vorikonasooli kliirens hemodialüüsil on 121 ml/min. Neljatunnine hemodialüüs ei eemalda verest nii palju vorikonasooli, mis nõuaks annuse kohandamist.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksatsirroosiga haigetel (Child-Pugh klassifikatsiooni A ja B klass) on soovitatav kasutada vorikonasooli standardseid küllastusannuseid, kuid säilitusannust vähendada poole võrra (vt lõik 5.2).

Raske kroonilise maksatsirroosiga haigetel (Child-Pugh klassifikatsiooni C klass) ei ole vorikonasooliga uuringuid läbi viidud.

Vorikonasooli ohutuse kohta patsientidel, kellel esineb kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates [aspartaaminotransferaas (ASAT),alaniinaminotransferaas (ALAT), alkaalne fosfataas (ALP) või üldbilirubiin >5 korda üle normi ülemise piiri], on andmed piiratud.

Vorikonasooli kasutamisel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse tõusu vereseerumis ja maksakahjustuse kliinilisi tunnuseid, nagu näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksakahjustusega haigetel vorikonasooli kasutada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud. Raske maksakahjustusega haigeid peab ravimi toksiliste toimete suhtes hoolikalt jälgima (vt lõik 4.8).

Lapsed

Vorikonasooli kasutamise ohutust ja efektiivsust alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Voriconazole Teva õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt üks tund pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kasutamine koos CYP3A4 substraatidega (näiteks terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin või ivabradiin), sest nimetatud ravimite plasmakontsentratsiooni tõus võib viia QTc intervalli piknemisele ja harvadel juhtudel ka *torsade de pointes*'i tüüpi arütmiale (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos rifampitsiini, karbamasepiini ja fenobarbitaaliga, sest nimetatud ravimid võivad oluliselt vähendada vorikonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli standardannuse kasutamine koos efavirensi annusega 400 mg üks kord ööpäevas või rohkem on vastunäidustatud, sest efavirens vähendab sellistes annustes oluliselt vorikonasooli

plasmakontsentratsiooni tervetel isikutel. Samuti suurendab vorikonasool oluliselt efavirensi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5, väiksemate annuste kohta vt lõik 4.4).

Kasutamine koos suure annuse ritonaviiriga (400 mg ja üle selle kaks korda ööpäevas), sest ritonaviir vähendab selles annuses oluliselt vorikonasooli plasmakontsentratsiooni tervetel isikutel (vt lõik 4.5, väiksemate annuste kohta vt lõik 4.4).

Kasutamine koos CYP3A4 substraatide, tungaltera alkaloididega (ergotamiin, dihidroergotamiin), sest nimetatud ravimite plasmakontsentratsiooni tõus võib viia ergotismile (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos siroliimusega, sest vorikonasool võib oluliselt suurendada siroliimuse plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos naistepunaga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos venetoklaksiga ravi alustamisel ja venetoklaksi annuse tiitrimisfaasis, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt oluliselt venetoklaksi plasmakontsentratsiooni ja suurendab tuumorilüüsi sündroomi riski (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Vorikonasooli väljakirjutamiseks patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma seenevastaste preparaate suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

Süda ja veresooned

Vorikonasooli kasutamist on seostatud QTc intervalli pikenemisega. Harvadel juhtudel on täheldatud *torsade de pointes*'i tüüpi arütmiaat vorikonasooliga ravitavatel patsientidel, kellel esinesid anamneesis riskitegurid, nagu kardiotoksiline kemoterapia, kardiomiopaatia, hüpokaleemia ning samaaegselt teiste ravimite tarvitamine, mis võisid kõrvaltoime tekkimisele kaasa aidata.

Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esinevad potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid, nt:

- kaasasündinud või omandatud QTc intervalli pikenemine
- kardiomiopaatia, eriti südamepuudulikkuse korral
- siinusbradükardia
- sümptomaatilised arütmiaad
- samaaegne teadaolevalt QTc intervalli pikendavate ravimite kasutamine. Enne ravi vorikonasooliga ja ravi ajal tuleb jälgida ning vajadusel korrigeerida elektrolüütide häired, nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.2). Tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus, kus uuriti ühekordsete, rohkem kui 4 korda tavalist annust ületavate vorikonasooli annuste mõju QTc intervallile, ei pikenenud intervall mitte ühelgi uuritava üle potentsiaalselt kliiniliselt olulise (500 msec) läve (vt lõik 5.1).

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes on vorikonasooli kasutamisel täheldatud tõsiseid maksareaktsioone (sealhulgas kliiniliselt väljendunud hepatiit, kolestaas ja fulminantne maksapuudulikkus, millega on kaasnenum surmajuhtumeid). Seda eelkõige patsientidel, kellel on olnud tegemist tõsiste põhihaigustega (eelkõige pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega). Mõõduva iseloomuga maksareaktsioone, sh hepatiit ja ikterus, on täheldatud ka patsientidel, kellel muud identifitseeritavad riskifaktorid puudusid. Maksafunktsiooni häired on tavaliselt olnud mõõduva iseloomuga, taandarenedes ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

Vorikonasooli saavaid patsiente tuleb maksatoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel vorikonasooliga ja esimese ravikuu ajal vähemalt kord nädalas peavad kliinilised ravimeetodid

hõlmama maksafunktsiooni laboratoorset hindamist (eelkõige ASAT ja ALAT). Ravi kestus peab olema võimalikult lühike, kuid kui kasu-riski hindamise tulemusena ravi jätkatakse (vt lõik 4.2), võib jälgimise sagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole muutunud.

Kui maksafunktsiooni näitajad on muutunud oluliselt, tuleb ravi vorikonasooliga lõpetada, välja arvatud juhul, kui riski-kasu hindamine õigustab patsiendil ravi jätkamist.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus
Peale selle on vorikonasooli seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega, nagu tedretähnid, lentiigod ja aktiiniline keratoos, ning pseudoporfüüriaga. Patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal vorikonasooliga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada kaitseriietust ja päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (*sun protection factor*, SPF).
- Skvamoomrakuline nahavähk
Teatatud on skvamoomrakulisest nahavähist (*Squamous cell carcinoma*, SCC) ja mõne patsiendi puhul on sellele eelnenud fototoksiline reaktsioon. Fototoksiliste reaktsioonide esinemisel on vaja konsulteerida mitme valdkonna spetsialistiga, ravi vorikonasooliga lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi teiste seenevastaste ravimitega ning suunata patsient dermatoloogi juurde. Kui vorikonasooli kasutamist jätkatakse, siis tuleb süsteemselt ja regulaarselt teha dermatoloogilisi uuringuid, võimaldamaks vähieelsete kahjustuste varajast tuvastamist ja ravimist. Vähieelsete nahakahjustuste või skvamoomrakulise vähi tuvastamisel tuleb vorikonasooli kasutamine lõpetada (vt allpool lõiku „Pikaajaline ravi“).
- Rasket nahareaktsioonid
Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi vorikonasooliga katkestada.

Neerupealisega seotud kõrvaltoimed

Teisi asoole (nt ketokonasooli) kasutavatel patsientidel on teatatud neerupealise puudulikkusest.

Vorikonasooli kasutavatel patsientidel on teatatud pöörduvatest neerupealise puudulikkuse juhtudest.

Vorikonasooli ja kortikosteroididega (sh inhaleeritavad kortikosteroidid, nt budesoniid, ja intranasaalsed kortikosteroidid) pikaajalist ravi saavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida neerupealise koore funktsioonihäirete suhtes nii ravi ajal vorikonasooliga kui ka pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Pikaajaline ravi

Pikaajaline kasutamine (ravi või profülaktika ajal) rohkem kui 180 päeva jooksul (6 kuud) nõuab riski/kasu suhte hoolikat hindamist ning seetõttu peaksid arstid kaaluma kasutamise piiramist vorikonasooliga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pikaajalisel ravil vorikonasooliga on teatatud skvamoomrakulisest nahavähist (SCC).

Siirdamise läbinud patsientidel on teatatud mitteinfektsioosest periostiidist koos suurenenud fluoriidi- ja aluselise fosfataasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad

perioostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist vorikonasooliga.

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Teatatud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sealhulgas ähmane nägemine, nägemisnärvi põletik ja papilliödeem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis haigetel on ravi korral vorikonasooliga täheldatud ägedat neerupuudulikkust. Sageli saavad vorikonasooliga ravitavad haigeid paralleelselt ka muid nefrotoksilisi ravimeid ja neil võib esineda kaasuvaid haigusseisundeid, mis võivad viia neerufunktsiooni langusele (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni häirete tekke võimaluse tõttu tuleb haigeid jälgida, sealhulgas kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniinisaldust.

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (näiteks hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon), tuleb ravi ajal vorikonasooliga hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras võib kaaluda seerumi amülaasi või lipaasi aktiivsuse jälgimist.

Lapsed

Efektiivsus ja ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Vorikonasool on näidustatud kaheaastastel või vanematel lastel. Lastel on täheldatud sagedamini maksaensüümide aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel. Suukaudne biosaadavus võib olla piiratud 2...<12-aastastel lastel, kellel on malabsorptsioon ja oma vanuse kohta väga väike kehamass. Sellisel juhul soovitatakse vorikonasooli manustada intravenoosselt.

- Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed (kaasaarvatud SCC)

Fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedus on lastel suurem. Kuna on teatatud SCC esinemise sagenemisest, on sellel patsiendirühmal õigustatud rangemate päikesekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esineb fotovananemise kahjustusi, nagu pigmendilaigud ja tedretähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline kontrollimine ka pärast ravi lõpetamist.

Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete korral (maksatoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sealhulgas fototoksilisus ja SCC, rasked või pikaajalised nägemishäired ja perioostiit) tuleb kaaluda ravi lõpetamist vorikonasooliga ja teiste seenevastaste ainete kasutamist.

Fenütoiin (CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija)

Fenütoiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida fenütoiini taset. Fenütoiini ja vorikonasooli kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.5).

Efavirens (CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

Vorikonasooli samaaegsel manustamisel koos efavirensiga tuleb vorikonasooli annust suurendada 400 mg-ni iga 12 tunni järel ja efavirensi annust vähendada 300 mg-ni iga 24 tunni järel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Rifabutiin (tugev CYP450 indutseerija)

Rifabutiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida vere vormelementide sisaldust ja rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveiit). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.5).

Ritonaviir (tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

Vorikonasooli manustamist koos väikese annuse ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) tuleb vältida, kui just kasu/riski suhte hindamine õigustab patsiendil vorikonasooli kasutamist (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Everoliimus (CYP3A4 substraat, P-gp substraat)

Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, kuna vorikonasool võib märgatavalt tõsta everoliimuse kontsentratsiooni. Olemasolevad piiratud andmed ei luba anda annustamissoovitusi (vt lõik 4.5).

Naloksegool (CYP3A4 substraat)

Vorikonasooli ja naloksegooli koosmanustamine ei ole soovitatav, kuna vorikonasool võib märgatavalt tõsta naloksegooli kontsentratsiooni. Olemasolevad piiratud andmed ei luba anda naloksegooli kohta annustamissoovitusi (vt lõik 4.5).

Metadoon (CYP3A4 substraat)

Samaaegsel manustamisel koos vorikonasooliga on soovitatav metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse, sealhulgas QTc pikendamise, sage jälgimine, sest metadooni kontsentratsioonid suurenesid vorikonasooli samaaegse manustamise järgselt. Vajalikuks võib osutada metadooniannuse vähendamise (vt lõik 4.5).

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Alfentaniili manustamisel koos vorikonasooliga pikenes alfentaniili poolestusaeg neli korda ning avaldatud sõltumatus uuringus põhjustas vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine fentanüüli keskmise kõveraalluse pindala ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist. Seega võib osutada vajalikuks sage jälgimine opiaatidega seotud kõrvaltoimete suhtes (sh pikem hingamise jälgimise periood).

Pikatoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Oksükodooni ja teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate pikatoimeliste opiaatide (nt hüdrokodoon) annuse vähendamist tuleb kaaluda, kui neid manustatakse koos vorikonasooliga. Vajalikuks võib osutada sage jälgimine opiaatidega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Flukonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor)

Suukaudse vorikonasooli ja suukaudse flukonasooli samaaegne manustamine põhjustas tervetel isikutel vorikonasooli maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja annustamise ajavahemiku kõveraalluse pindala (AUC_{τ}) olulist suurenemist. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vorikonasool metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning pärssib ühtlasi nende aktiivsust. Nimetatud isoensüümide pärssijad või indutseerijad

võivad vastavalt suurendada või vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas, samuti võib vorikonasool suurendada nende CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete sisaldust plasmas, eriti CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ainete korral, sest vorikonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor, siiski on AUC suurenemine substraadist (vt tabel allpool).

Ravimi koostoime uuringutes tervetel täiskasvanud meesisikutel (kui ei ole täpsustatud teisiti) kasutati mitmeannuselisel suukaudsel vorikonasooli manustamisel annuses 200 mg kaks korda ööpäevas püsikontsentratsiooni saavutamiseni. Need tulemused kehtivad ka teiste populatsioonide ja manustamisteede korral.

Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc intervalli. Kui esineb ka võimalus, et vorikonasool suurendab CYP3A4 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete (teatud antihistamiinikumid, kinidiin, tsisapriid, pimosiid ja ivabradiin) plasmakontsentratsioone, on samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt allpool ja lõik 4.3).

Koostoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on toodud vorikonasooli ja teiste ravimite koostoimed (üks kord ööpäevas, kaks korda ööpäevas, kolm korda ööpäevas ja määramata). Noole suund iga farmakokineetilise parameetri juures põhineb geomeetrilise keskmise 90% usaldusintervallil, kus näitaja jääb vahemikku 80...125% (\leftrightarrow), alla selle (\downarrow) või ületab seda (\uparrow). Tärn (*) viitab mõlemasuunalisele koostoimele. AUC_{τ} , AUC_t ja $AUC_{0-\infty}$ viitavad kontsentratsioonikõvera alusele pindalale vastavalt annustamisintervalli kestel, alghetkest kuni registreeritavate mõõtmistulemusteni ja alghetkest lõpmatuseeni.

Tabelis esitatud koostoimed on järjestatud järgmiselt: vastunäidustused; koostoimed, mille puhul on vajalik annuse kohandamine ja hoolikas kliiniline ja/või bioloogiline jälgimine; ning need, millel puudub oluline farmakokineetiline koostoime, ent mis võivad antud ravivaldkonnas pakkuda kliinilist huvi.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin ja ivabradiin <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib nende ravimite suurenenud sisaldus plasmas põhjustada QTc intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel ka <i>torsade de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal, mefobarbitaal) <i>[tugevad CYP450 indutseerijad]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli sisaldust plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
<p>Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) <i>[CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i></p> <p>Efavirens 400 mg üks kord ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas*</p> <p>Efavirens 300 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*</p>	<p>Efavirensi C_{max} ↑ 38% Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonasooli C_{max} ↓ 61% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>Võrdluses efavirensiga annuses 600 mg üks kord ööpäevas Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>Võrdluses vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 23% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Vorikonasooli standardannuste kasutamine koos efavirensiga annuses 400 mg üks kord ööpäevas või üle selle on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli koosmanustamine efavirensiga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni kaks korda ööpäevas ja efavirensi annust vähendatakse 300 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</p>
<p>Tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin ja dihidroergotamiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust ehk ergotismi.</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Rifabutiin <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i></p> <p>300 mg üks kord ööpäevas</p> <p>300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg kaks korda ööpäevas)*</p> <p>300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 69% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Võrdluses vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195% Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331% Võrdluses vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud, kui kasu ületab riskid.</p> <p>Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada kuni 5 mg/kg kaks korda ööpäevas intravenoosselt või 200 mg-lt 350 mg-ni kaks korda ööpäevas suukaudselt (100 mg-lt 200 mg-ni kaks korda ööpäevas suukaudselt alla 40 kg kaaluvatele patsientidele) (vt lõik 4.2).</p> <p>Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvalnähte (näiteks uveiid).</p>

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i>	Vorikonasooli C_{max} ↓ 93% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) <i>[tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i>	Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↓ 66% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 82%	Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja üle selle) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas)	Ritonaviiri C_{max} ↓ 25% Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonasooli C_{max} ↓ 24% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 39%	Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus kasu/riski hindamise alusel on vorikonasooli kasutamine õigustatud.
Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*		
Naistepuna <i>[CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</i> 300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)	Avaldatud sõltumatu uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Venetoklaks <i>[CYP3A substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust.	Vorikonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud ravi alustamisel venetoklaksiga ja annuse tiitrimisfaasis (vt lõik 4.3). Nagu on juhendatud venetoklaksi ravimiteabes, tuleb stabiilse ööpäevase manustamise puhul venetoklaksi annust vähendada, soovitatav on jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.
Naloksegool <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmasisaldust.	Vorikonasooli ja naloksegooli koosmanustamist ei soovitata, sest olemasolevad piiratud andmed ei luba anda selles olukorras naloksegooli kohta annustamissoovitusi (vt lõik 4.4).

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitud
Everoliimus <i>[CYP3A4 substraat, P-gp substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse sisaldust plasmas.	Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).
Flukonasool (200 mg üks kord ööpäevas) <i>[CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]</i>	Vorikonasooli C_{max} ↑ 57% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 79% Flukonasooli C_{max} ei ole kindlaks tehtud Flukonasooli AUC_{τ} ei ole kindlaks tehtud	Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist.
Fenütoiin <i>[CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija]</i> 300 mg üks kord ööpäevas 300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*	Vorikonasooli C_{max} ↓ 49% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 69% Fenütoiini C_{max} ↑ 67% Fenütoiini AUC_{τ} ↑ 81% Võrdluses vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 34% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini kooskasutamist on soovitatav vältida, välja arvatud, kui kasu ületab riski. Soovitatav on fenütoiini plasmasisalduse hoolikas jälgimine. Fenütoiini koosmanustamine vorikonasooliga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või 200 mg-lt 400 mg-ni suukaudselt kaks korda ööpäevas (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-ni suukaudselt kaks korda ööpäevas) (vt lõik 4.2).
Letermoviir <i>[CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija]</i>	Vorikonasooli C_{max} ↓ 39% Vorikonasooli AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonasooli C_{12} ↓ 51%	Kui vorikonasooli ja letermoviiri koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida, et vorikonasooli efektiivsus ei kaoks.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Antikoagulandid</p> <p>Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) <i>[CYP2C9 substraat]</i></p> <p>Teised suukaudsed kumariinid (nt fenprokumoon, atsenokumarool) <i>[CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]</i></p>	<p>Protrombiiniaja maksimaalne pikenemine oli ligikaudu kahekordne</p> <p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda võib põhjustada protrombiiniaja pikenemist.</p>	<p>Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja vajaduse korral kohandada antikoagulantide annust.</p>
<p>Ivakaftoor <i>[CYP3A4 substraat]</i></p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt ivakaftoori plasmasisaldust ja kõrvaltoimete risk suureneb.</p>	<p>Soovitav on ivakaftoori annust vähendada.</p>
<p>Bensodiasepiinid (nt midasolaam, triasolaam, alprasolaam) <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p>	<p>Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikenemist.</p>	<p>Kaaluda tuleb bensodiasepiinide annuse vähendamist.</p>
<p>Tolvaptaan <i>[CYP3A substraat]</i></p>	<p>Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tolvaptaani kontsentratsiooni vereplasmas olulisel määral.</p>	<p>Kui vorikonasooli ja tolvaptaani koosmanustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav vähendada tolvaptaani annust.</p>

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
<p>Immunosupressandid <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p> <p>Siroliimus (2 mg üksikannus)</p> <p>Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)</p> <p>Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda</p> <p>Tsüklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Ravi alustamisel vorikonasooliga patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiini taset. Tsüklosporiinitaseme tõusu on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiini taset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p> <p>Ravi alustamisel vorikonasooliga patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimuse taset. Takroliimusetaseme tõusu on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimuse taset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p>
<p>Pikatoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p> <p>Oksükodoon (10 mg üksikannus)</p>	<p>Avaldatud sõltumatu uuringu järgi: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda</p>	<p>Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodoon) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutuda opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.</p>

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Metadoon (32...100 mg üks kord ööpäevas) <i>[CYP3A4 substraat]</i>	R-metadooni (aktiivne) C_{max} ↑ 31% R-metadooni (aktiivne) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadooni C_{max} ↑ 65% S-metadooni AUC_{τ} ↑ 103%	Soovitatav on metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QTc intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamise.
Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) <i>[CYP2C9 substraadid]</i>		Soovitatav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamise.
Ibuprofeen (400 mg üksikannus)	S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20% S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	
Diklofenak (50 mg üksikannus)	Diklofenaki C_{max} ↑ 114% Diklofenaki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas)* <i>[CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]</i>	Omeprasooli C_{max} ↑ 116% Omeprasooli AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonasooli C_{max} ↑ 15% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.	Vorikonasooli annuse kohandamine ei ole soovitatav. Ravi alustamisel vorikonasooliga patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid* <i>[CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor]</i>	Etüüülöstradioli C_{max} ↑ 36% Etüüülöstradioli AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterooni C_{max} ↑ 15% Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonasooli C_{max} ↑ 14% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitatav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Lühitoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i>		Kaaluda tuleb alfentaniii, fentanüüli ja teiste alfentaniiilaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanil) annuse vähendamist. Soovitatav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Alfentaniil (20 µg/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda	
Fentanüül (5 µg/kg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Statiinid (nt lovastatiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kaaluda tuleb statiinide annuse vähendamist.
Sulfonüüluuread (nt tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) <i>[CYP2C9 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hüpotükeemiat.	Soovitatav on vere glükoosisisalduse hoolikas jälgimine. Kaaluda tuleb sulfonüüluureate annuse vähendamist.
Vinka alkaloidid (nt vinkristiin ja vinblastiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab neurotoksilisust.	Kaaluda tuleb vinka alkaloidide annuse vähendamist.
Teised HIV-proteaaside inhibiitorid (nt sakvinaaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* <i>[CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid]</i>	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et vorikonasool võib pärssida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV-proteaasi inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d) (nt delavirdiin, nevirapiin)* <i>[CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]</i>	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud näitavad, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi; samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) <i>[mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor, tõstab mao pH taset]</i>	Vorikonasooli C_{max} ↑ 18% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada.
Digoksiin (0,25 mg üks kord ööpäevas) <i>[P-gp substraat]</i>	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Indinaviir (800 mg kolm korda ööpäevas) <i>[CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i>	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↔ Vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
<p>Makroliidantibootikumid</p> <p>Erütromütsiin (1 g kaks korda ööpäevas) <i>[CYP3A4 inhibiitor]</i></p> <p>Asitromütsiin (500 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔</p> <p>Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
<p>Mükofenoolhape (1 g üksikannusena) <i>[UDP-glükuronüültransferaasi substraat]</i></p>	<p>Mükofenoolhappe C_{max} ↔</p> <p>Mükofenoolhappe AUC_{τ} ↔</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
<p>Kortikosteroidid</p> <p>Prednisoloon (60 mg üksikannusena) <i>[CYP3A4 substraat]</i></p>	<p>Prednisolooni C_{max} ↑ 11%</p> <p>Prednisolooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%</p>	<p>Annust ei ole vaja kohandada.</p> <p>Vorikonasooli ja kortikosteroididega (sh inhaleeritavad kortikosteroidid, nt budesoniid, ja intranasaalsed kortikosteroidid) pikaajalist ravi saavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida neerupealise koore funktsioonihäirete suhtes nii ravi ajal vorikonasooliga kui ka pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ranitidiin (150 mg kaks korda ööpäevas) <i>[tõstab mao pH taset]</i></p>	<p>Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} ↔</p>	Annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vorikonasooli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalk risk inimesele ei ole teada.

Voriconazole Teva't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal alati kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel Voriconazole Teva'ga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näidanud mõju fertiilsusele isastel ega emastel rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vorikonasool mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. See võib esile kutsuda ajutise iseloomuga ja mööduvaid nägemishäireid, sealhulgas nägemise ähmastumist, nägemisaistingu muutusi või selle tugevnemist ja/või fotofoobiat. Nimetatud sümptomite ilmnemisel peavad patsiendid hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest, nagu masinatega töötamine või autojuhtimine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Vorikonasooli ohutusandmed täiskasvanute kohta põhinevad enam kui 2000 patsienti (sealhulgas 1603 täiskasvanud patsienti kliinilistes uuringutes) ja veel 270 profülaktikauuringutes osalenud täiskasvanud patsienti hõlmaval integreeritud ohutuse andmebaasil. Tegemist on heterogeense populatsiooniga, hõlmates hematoloogiliste kasvajatega patsiente, söögitoru kandidiaasi ja teiste ravile raskesti alluvate seeninfektsioonidega HIV positiivseid patsiente, ilma neutropeeniata kulgenud kandideemiaga või aspergilloosiga patsiente ning terveid vabatahtlikke.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid nägemise kahjustus, pürektsia, lööve, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, peavalu, perifeersed tursed, kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, respiratoorne distress ja kõhuvalu.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kliiniliselt olulisi erinevusi ei esinenud ohutusandmete analüüsimisel vanuse, rassi või soo alusel.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on ära toodud organsüsteemi alusel kõik kõrvaltoimed, mis on võib-olla põhjuslikult seotud, sest enamus uuringuid olid oma iseloomult avatud, ja nende esinemissageduse kategooriad 1873 täiskasvanul raviuuringute (1603) ja profülaktikauuringute (270) koondanalüüsi põhjal.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vorikonasooli saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed:

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvajakasvajad					skvamoom-rakuline nahavähk*

(sealhulgas tsüstid ja polüübid)					
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luuüdihaire, lümfadenopaatia, eosinofiilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriin-süsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpötüreoidism	hüpertüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeersed tursed	hüpoplükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, agiteeritus, segasusseisund			
Närvistüsteemi häired	peavalu	krambid, minestus, treemor, hüpertoonია ³ , paresteesia, unisus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaalsed häired ⁵ , perifeerne neuropaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentsefalopaatia, Guillain-Barre sündroom, nüstagm	
Silma kahjustused	nägemiskahjustus ⁶	reetina verejooks	nägemisnärv kahjustus ⁷ , papilli ödeem ⁸ , okulogüüriline kriis, diploopia, skleriit, blefariit	nägemisnärv atroofia, sarvkesta läbipaistmatus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			hüpakuusia, peapööritus, tinnitus		
Südame häired		supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia	ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsade de pointes</i> , täielik atriioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	respiratoorne distress ⁹	äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			

Seedetrakti häired	kõhulahtisus, oksendamise, kõhuvalu, iiveldus	keiliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		
Maksa ja sapiteede häired	kõrvalekalded maksa-funktsiooni analüüsid	ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatiit ¹⁰	maksapuudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiias		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, makulopapuloosne lööve, sügelus, erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁸ , fototoksilisus, purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makuloosne lööve, ekseem	toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁸ , ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ⁸ , angioödeem, aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütematoos-luupus*, tedretähnid*, lentiigod*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu	artriit		periostiit*
Neerude ja kuseteede häired		äge neerupuudulikkus, hematuria	neerude tubulaarne nekroos, proteiinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürektsia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	gripitaoline haigus		
Uuringud		vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere ureeasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed.

¹ Sealhulgas febriline neutropeenia ja neutropeenia.

² Sealhulgas immuunne trombotsütopeeniline purpur.

³ Sealhulgas kuklakangestus ja tetaania.

⁴ Sealhulgas hüpoksilis-isheemiline entsefalopaatia ja metaboolne entsefalopaatia.

⁵ Sealhulgas akatiisia ja parkinsonism.

⁶ Vt „Nägemiskahjustused“ lõigus 4.8.

⁷ Turuletulekujärgselt on teatatud pikaajalisest nägemisnärvide neuriidist. Vt lõik 4.4.

⁸ Vt lõik 4.4.

⁹ Sealhulgas düspnoe ja pingutusdüspnoe.

¹⁰ Sealhulgas ravimitest põhjustatud maksakahjustus, toksiline hepatiit, maksarakkude kahjustus ja hepatotoksilisus.

¹¹ Sealhulgas periorbitaalne turse, huuleturse ja suuturse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasooliga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduval manustamisel täheldati nägemiskahjustuste intensiivsuse järk-järgulist vähenemist. Nägemiskahjustused olid oma raskusastmelt üldiselt kerged, põhjustasid harva ravi katkestamist ega olnud seotud pikaajaliste lõpptulemustega. Nägemiskahjustused võivad olla seotud vorikonasooli suuremate kontsentratsioonidega plasmas ja/või annustega.

Nägemishäirete tekkemehhanism on ebaselge, kuid suure tõenäosusega on selle tekkekoht silma võrkkestas. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, mille eesmärgiks oli selgitada vorikonasooli mõju silma võrkkesta funktsioonidele, kutsus vorikonasool esile laineamplituudi vähenemise elektroretinogrammis (ERG). ERG mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust. 29-päevase raviperioodi vältel ei täheldatud ERG-s muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult vorikonasoolravi lõpetamisel.

Turuletulekujärgselt on teatatud pikaajalistest nägemisega seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.4).

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel väga sageli, kuid kõigil neil oli tegemist tõsiste põhihaigustega ja nad said paralleelselt ka teisi ravimeid peale vorikonasooli. Enamikul juhtudest olid nahalööbed oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Ravi ajal vorikonasooliga on täheldatud selliseid raskeid nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) (aeg-ajalt), toksiline epidermolüüs (TEN) (harv), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (harv) ja multiformne erüteem (harv) (vt lõik 4.4).

Kui patsiendil tekib nahalööve, tuleb haiget hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi Voriconazole Teva'ga kohe katkestada. Teatatud on ka valgustundlikkuse reaktsioonidest, näiteks tedretähnid, lentiigod ja aktiinkeratoos, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Pikaajalist ravi vorikonasooliga saanud patsientidel on teatatud skvamoosrakulisest nahavähist, mille tekkemehhanism ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni testid

Transaminaaside aktiivsuse tõusu üldist esinemissagedust $> 3 \times$ normi ülempiirist (ei ole tingimata kõrvaltoime) täheldati vorikonasooliga läbi viidud kliinilistes uuringutes raviotstarbelise ja profülaktilise kasutamise koondanalüüsis kokku 18,0%-l (319/1768) vorikonasooli saanud täiskasvanud uuritavatest ja 25,8%-l (73/283) uuringus osalenud lastest. Muutused maksafunktsiooni testides võivad olla seotud vorikonasooli suuremate kontsentratsioonidega plasmas ja/või annustega. Enamikul juhtudest normaliseerusid maksafunktsiooni testid ravi käigus kas ravimi annust vähendamata või seda vähendades (sealhulgas ravi katkestades).

Tõsise põhihaigusega patsientidel on ravi vorikonasooliga seostatud tõsiste maksatoksilisuse juhtudega. Nendeks on ikterus, hepatiit ja surmaga lõppenud maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).

Profülaktika

Vorikonasooli ja itrakonasooli kasutamist esimeses profülaktikas uuriti avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas allogeense HSCT-d saanud täiskasvanuid ja noorukeid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni. Vorikonasooli püsivast lõpetamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 39,3% uuritavatel, võrreldes 39,6% uuritavatega itrakonasooli rühmas. Ravist tingitud maksaga seotud kõrvaltoimed põhjustasid uuringuravimi võtmise püsiva lõpetamise 50-l (21,4%) vorikonasooliga ravitud uuritaval ja 18-l (7,1%) itrakonasooliga ravitud uuritaval.

Lapsed

Vorikonasooli ohutust uuriti kliinilistes uuringutes 288 lapsel vanuses 2...<12 aastat (169) ja vanuses 12 ...< 18 aastat (119), kellele manustati vorikonasooli profülaktilisel (183) ja ravieesmärgil (105). Vorikonasooli ohutust uuriti lisaks ka 158 lapsel vanuses 2....< 12 aastat ravimi eriloaga kasutamise programmides (*compassionate use program*). Vorikonasooli üldine ohutusprofiil laste populatsioonil oli sarnane täiskasvanute omaga. Kliinilistes uuringutes teatati aga lastel täiskasvanutega võrreldes kõrvaltoimetena sagedamini maksaensüümide tasemete tõusust (14,2%-l lastest transaminaaside taseme tõus võrreldes 5,3%-ga täiskasvanutel). Turuletulekujärgsed andmed võivad näidata suuremat nahareaktsioonide (eriti erüteem) esinemist lastel võrreldes täiskasvanutega. 22 alla kaheaastasel patsiendil, kes said vorikonasooli ravimi eriloaga kasutamise programmis, teatati järgmistest kõrvaltoimetest (mille puhul ei saa välistada seost vorikonasooliga): fotosensibilisatsiooni reaktsioon (1), arütmia (1), pankreatiit (1), bilirubiini sisalduse tõus veres (1), maksaensüümide aktiivsuse tõus (1), lööve (1) ja papilliödeem (1). Turuletulekujärgselt on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes täheldati kolme vorikonasooli üleannustamise juhtu. Kõik need esinesid lastel, kes said eksikombel soovitatavat annust kuni viis korda ületava intravenoosse annuse. Ainsa kõrvaltoimena esines ühel juhul 10 minutit kestev fotofoobia episood.

Vorikonasooli spetsiifilist antidooti ei ole teada.

Vorikonasool on dialüüsitav kliirensiga 121 ml/min. Üleannustamise korral võib hemodialüüs teataval määral aidata vorikonasooli organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid, ATC kood: J02AC03

Toimemehhanism

Vorikonasool on triasoolide rühma kuuluv seenevastane aine. Vorikonasooli esmaseks toimemehhanismiks on pärssida fungaalse tsütokroom P-450 poolt vahendatud 14 alfa-lanosterooli demetüülatsiooni, mis kujutab endast hädavajalikku etappi fungaalse ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kuhjumine on vastavuses hilisema ergosteroolisisalduse vähenemisega seeneraku membraanis ning võib olla vastutav vorikonasooli seenevastase toime eest. Vorikonasool on fungaalsete tsütokroom P-450 ensüümide suhtes selektiivsem kui erinevate imetajate tsütokroom P-450 ensüümisüsteemide suhtes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kümnnes raviuuringus oli üksikute uuritavate keskmiste ja maksimaalsete plasmakontsentratsioonide mediaan kõikide uuringute peale vastavalt 2425 ng/ml (kvartiilidevaheline ulatus 1193...4380 ng/ml) ja 3742 ng/ml (kvartiilidevaheline ulatus 2027...6302 ng/ml). Positiivset seost vorikonasooli keskmise, maksimaalse või minimaalse plasmasisalduse ning efektiivsuse vahel ei ole raviuuringutes leitud ning seda seost ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliinilistest uuringutest pärit andmete farmakokineetilise-farmakodünaamiline analüüs on tuvastanud positiivseid seoseid plasma vorikonasoolisisalduse ja maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete ning nägemishäirete vahel. Annuse kohandamist ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vorikonasoolil on *in vitro* laia spektriga seenevastane toime *Candida* liikide suhtes (sh flukonasoolresistentsed *C. krusei* ja *C. glabrata* ning *C. albicans*'i resistentsed tüved) ja fungitsiidne toime kõikide testitud *Aspergillus*'e liikide suhtes. Lisaks on vorikonasoolil *in vitro* fungitsiidne toime uute seenpatogeenide suhtes, sh nt *Scedosporium* või *Fusarium*, mille tundlikkus olemasolevate seenevastaste preparaatide suhtes on piiratud.

Vorikonasool on osutunud kliiniliselt efektiivseks (täielik või osaline reageerimine ravile) järgmiste seeninfektsioonide tekitajate suhtes: *Aspergillus* spp., sealhulgas *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp. sealhulgas *C. albicans*'i, *C. Glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*'e, *C. tropicalis*'e ja *C. dublinensis*'e mõned tüved, , *C. inconspicua*, ja *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp., kaasa arvatud *S. apiospermum*, *S. prolificans*, ja *Fusarium* spp.

Lisaks eelnimetatule on vorikonasooli edukalt kasutatud (tihti kas täieliku või osalise reageerimisega ravile) veel järgmiste haigustekitajate poolt põhjustatud seeninfektsioonide ravis: *Alternaria* spp. (üksikjuhtumid), *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoshizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., kaasa arvatud *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporum* spp., sealhulgas *T. Beigelii* infektsioonid.

In vitro uuringutes on täheldatud efektiivsust *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*'i suhtes, kusjuures enamiku mikroobitüvede inhibeerimiseks on piisanud vorikonasooli kontsentratsioonist 0,05...2 µg/ml.

In vitro on leitud toime ka *Curvularia* spp. ja *Sporothrix* spp. suhtes, kuid vastavad kliinilised andmed puuduvad.

Murdepunktid

Proovid mükoloogiliseks uurimiseks ja muudeks laboratoorseteks uuringuteks (seroloogilised, patohistoloogilised uuringud) tuleb võtta enne ravi alustamist, et kindlaks teha infektsiooni tekitaja. Ravi võib alustada enne mükoloogiliste või teiste laboratoorsete uuringute vastuse saabumist, kuid nende selgumisel tuleb infektsioonivastast ravi vajadusel muuta.

Kõige sagedamini inimesel infektsioone põhjustavad liigid on *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ja *C. krusei*, millest enamasti kõigi korral on vorikonasooli minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) alla 1 mg/l.

Vorikonasooli *in vitro* toime *Candida*-perekonna liikidele ei ole siiski ühetaoline. Konkreetselt on *C. glabrata* flukonasooliresistentsete isolaatide korral vorikonasooli minimaalselt inhibeeriv kontsentratsioon suurem kui flukonasoolitundlikel isolaatidel. Sellepärast tuleb *Candida* korral kindlasti proovida tekitaja määrata liigi täpsusega. Kui seenevastase tundlikkuse määramine on võimalik, siis võib MIK tulemuste tõlgendamisel kasutada Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) MIK piiri kriteeriume.

EUCAST-i MIK piirid

<i>Candida</i> ja <i>Aspergillus</i> 'e liigid	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) piir (mg/l)	
	≤S (tundlik)	>R (resistentne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal	Ebapiisav tõendusmaterjal
<i>Candida krusei</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal	Ebapiisav tõendusmaterjal
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Ebapiisav tõendusmaterjal	Ebapiisav tõendusmaterjal
Liigiga mitteseotud piirid <i>Candida</i> puhul ³	Ebapiisav tõendusmaterjal	Ebapiisav tõendusmaterjal
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵	Ebapiisav tõendusmaterjal ⁵
Liigiga mitteseotud piirid ⁶	Ebapiisav tõendusmaterjal	Ebapiisav tõendusmaterjal

¹ Tüved, mille korral MIK väärtused ületavad tundlikkuse/vahepealse tundlikkuse piiri, esinevad harva või ei ole neist seni teatatud. Samastamise ja antifungaalse tundlikkuse teste tuleb kõigil sellistel isolaatidel korrata ning kui tulemus kinnitub, siis saata isolaat referentslaborisse. Seni, kuni pole saadud tõestusmaterjali kliinilise ravivastuse kohta kinnitatud isolaatide puhul, mille MIK on kehtivatest resistentuse piiridest suurem, peab teatama neist kui resistentsetest. Alljärgnevalt nimetatud liikidest tingitud infektsioonide korral saavutati 76% kliiniline ravivastus, kui MIK oli epidemioloogilistest piiridest väiksem või sellega võrdne. Seega peetakse *C. Albicans*'i, *C. Dubliniensis*'e, *C. Parapsilosis*'e ja *C. Tropicalis*'e metsikut tüüpi populatsioone tundlikeks.

² Nende liikide epidemioloogilised piirid (*epidemiological cut-off value*, ECOFF) on üldiselt suuremad kui *C. Albicans*'i puhul.

³ Liikidega mitteseotud piirid on määratud peamiselt farmakokineetika/farmakodünaamika andmete põhjal ja need ei sõltu *Candida* konkreetsete liikide MIK tulemuste jaotuvusest. Neid kasutatakse ainult nende organismide puhul, mille jaoks spetsiifilised piirid puuduvad.

⁴ Tehnilise ebakindluse piir (*area of technical uncertainty*, ATU) on 2. Väljastage tulemus „R“ koos järgmise kommentaariga: „Mõnes kliinilises olukorras (mitteinvasiivsed infektsioonid) võib vorikonasooli kasutada eeldusel, et tagatud on piisav ekspositsioon.“.

⁵ Nende liikide ECOFF-id on üldiselt ühe kahekordse lahjenduse võrra suurem kui *A. fumigatus*'e korral.

⁶ Liigiga mitteseotud piire ei ole määratud.

Kliiniline kogemus

Käesolevas lõigus on kliiniline efektiivsus defineeritud kui täielik või osaline reageerimine ravile.

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosihaigetel

Vorikonasool avaldab *in vitro* antifungitsiidset toimet *Aspergillus* spp. suhtes. Avatud, randomiseeritud, multitsentrilises uuringus 277-l immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse aspergilloosiga haigel osutus 12-nädalane ravi vorikonasooliga tõhusamaks kui konventsionaalne ravi amfoteritsiin B-ga, samuti täheldati vorikonasooligrupis kõrgemat elulemuse määra. Vorikonasooli manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse löökannusena 6 mg/kg kohta iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg kohta iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. Vorikonasooli intravenoosse ravi kestuse mediaan oli 10 päeva (vahemikus 2...85 päeva). Vorikonasooli suukaudse ravi kestuse mediaan oli 76 päeva (vahemikus 2...232 päeva) pärast intravenooset ravi.

Rahuldavat üldist reageerivust ravile (haigusnähtude ja radiograafilise/bronhoskoopilise leiu täielik või osaline taandarenemine) täheldati 53% vorikonasooliga ravitud patsientidest võrrelduna 31%-ga võrdlusgrupis. 84-päeva elulemuse näitaja oli vorikonasooligrupis statistiliselt olulisel määral kõrgem kui võrdlusgrupis, samuti osutus vorikonasool kliiniliselt ja statistiliselt eelistatumaks nii surma saabumise aja kui ka toksilisuse nähtudest tingitud ravi katkestamise näitajate poolest.

Antud uuring kinnitas varasema prospektiivse uuringu tulemusi, milles vorikonasool osutus efektiivseks halva prognoosi riskifaktoritega patsientidel, sealhulgas siiratud organi või koe äratõukereaktsiooni ajal esinevate infektsioonide ja eriti ajuinfektsioonide korral (millega tavaliselt kaasneb ligemale 100%-line suremus).

Uuringud hõlmasid aju-, siinus-, kopsu- ja dissemineerunud apercilloosiga tüsistunud luuüdi ja parenhümaatoosete organite siirdamise, hematoloogiliste ja muude pahaloomuliste kasvajate ning AIDS-i juhte.

Kandidateemia mitteneutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli tõhusust kandidateemia primaarses ravis võrreldes raviskeemiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenilist patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandidateemiaga, kellest 248 raviti vorikonasooliga. Üheksal isikul vorikonasoolirühmast ja viiel rühmast, kus amfoteritsiin B-le järgnes flukonasool, oli ka mükoloogiliselt tõestatud infektsioon sügavates kudedes. Uuringust arvati välja neerupuudulikkusega patsiendid. Keskmine ravi kestus oli mõlemas ravirühmas 15 päeva. Primaarses analüüsis defineeriti edukat vastust, mida hindas andmete ülevaatuskomitee (*Data Review Committee*, DRC) uuritavate ravimite suhtes pimemeetodil, kui kõigi infektsiooninähtude ja -sümptomite lahenemist/paranemist koos *Candida* hävitamisega veres ja nakatatud sügavates kudedes 12. nädalal pärast ravi lõppu (*end of therapy*, EOT). Patsiente, kes ei läbinud hindamist 12. nädalal, hinnati edututeks. Selles analüüsis esines edukas vastus 41% patsientidest mõlemas rühmas.

Sekundaarses analüüsis, mis kasutas DRC hinnanguid kõige hilisemal hinnataval ajahetkel (EOT või 2, 6 või 12 nädalat pärast EOT-d) oli ravivastus edukas vorikonasooli kasutamisel ja režiimil, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, vastavalt 65% ja 71%.

Uurijate eduka vastuse hinang igal neist ajahetkedest on toodud järgnevas tabelis.

<i>Ajahetk</i>	<i>Vorikonasool (N=248)</i>	<i>Amfoteritsiin B → flukonasool (N=122)</i>
<i>EOT</i>	<i>178 (72 %)</i>	<i>88 (72 %)</i>
<i>2 nädalat pärast EOT-d</i>	<i>125 (50 %)</i>	<i>62 (51 %)</i>
<i>6 nädalat pärast EOT-d</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>55 (45 %)</i>
<i>12 nädalat pärast EOT-d</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>51 (42 %)</i>

Tõsised ravimresistentse *Candida*-infektsioonid

Uuringus osales 55 patsienti tõsise ravimresistentse süsteemse *Candida*-infektsiooniga (kaasa arvatud kandidateemia, dissemineerunud kandidiaas ja muud invasiivse kandidiaasi vormid), kellel eelnev ravi antimükootiliste preparaatidega, eelkõige flukonasooliga, oli osutunud ebaefektiivseks. 24 patsiendil täheldati edukat reageerivust ravile (15 juhul täielikku ja 9 juhul osalist). Flukonasoolile resistentsete mitte-*albicans* liikide korral täheldati reageerivust ravile kolmel juhul kolmest *C. krusei*-infektsiooni korral (täielik reageerivus) ja kuuel juhul kaheksast *C. glabrata*-infektsiooni korral (5 täielikku ja üks osaline reageerivus). Kliiniliselt täheldatud efektiivsust toetasid ka mõningad individuaalse tundlikkuse andmed.

Scedosporium- ja *Fusarium*-infektsioonid

Vorikonasool on osutunud efektiivseks järgmiste harvaesinevate seeninfektsioonide tekitajate suhtes:

Scedosporium spp.: *S. apiospermium*'i poolt tekitatud infektsioonide ravis osutus vorikonasool efektiivseks 16 haigel 28-st (6 juhul oli tegemist täieliku ja 10 juhul osalise reageerivusega ravile) ja *S. prolificans*'i poolt tekitatud infektsioonide korral 2 haigel 7-st (mõlemal juhul oli tegemist osalise reageerivusega ravile). Lisaks sellele täheldati ravile reageerivust ühel haigel kolmest, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sealhulgas *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Vorikonasool osutus efektiivseks 7 haigel 17-st (3 juhul oli tegemist täieliku ja 4 juhul osalise reageerivusega ravile). Nimetatud seitsmest haigest kolmel oli tegemist silma, ühel siinuse ja kolmel dissemineerunud seeninfektsiooniga. Veel neljal fusarioosihaigel tekitasid infektsiooni enam kui üks tekitajat, neist kahel osutus ravi vorikonasooliga tõhusaks.

Enamus haigetest, kes said eelpool mainitud harvaesinevate seeninfektsioonide raviks vorikonasooli, olid eelneva antimükootilise ravi suhtes kas täiesti tundetud või resistentsed.

Invasiivsete seeninfektsioonide esmane profülaktika – efektiivsus HSCT-d saajatel, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni

Vorikonasooli võrreldi itrakonasooliga kui esmast profülaktikaravimit ühes avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas allogeense HSCT-d saavaid täiskasvanuid ja noorukeid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni.

Ravi edukust defineeriti kui võimet jätkata uuringuravimi profülaktikat 100 päeva pärast HSCT-d (ilma >14 päevase katkestamiseta) ja elulemust ilma tõestatud või tõenäolise invasiivse seeninfektsioonita 180 päeva pärast HSCT-d. Modifitseeritud ravikavatsuslikku (*modified intent-to-treat*, MITT) rühma kuulus 465 allogeense HSCT saajat, kusjuures 45%-l oli äge müeloidne leukeemia (*acute myeloid leukemia*, AML). Müeloablatiivsete haiguste raviskeeme kasutati 58%-l kõigist patsientidest. Profülaktikat uuringuravimiga alustati vahetult pärast HSCT-d: 224 patsienti said vorikonasooli ja 241 itrakonasooli. Uuringuravimi profülaktika mediaankestus oli MITT rühmas vorikonasooli puhul 96 päeva ja itrakonasooli puhul 68 päeva.

Edukuse määrad ja muud teised tulemusnäitajad on esitatud alljärgnevas tabelis:

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool N=224	Itrakonasool N=241	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)	P-väärtus
Edukus 180. päeval*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Edukus 100. päeval	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Läbis vähemalt 100 päevase uuringuravimi profülaktika	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Elus 180. päevaks	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
180. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline IFI	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
100. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline IFI	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Uuringuravimi kasutamise ajal tekkis tõestatud või tõenäoline IFI	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

*Uuringu esmane tulemusnäitaja

**Osakaalude erinevus, 95% CI ja p-väärtus pärast randomiseerimisele kohandamist

Alljärgnevas tabelis on esitatud AML-ga ja müeloablatiivseid raviskeeme saanud patsientide IFI 180. päeva määra murdepunkt ja uuringu esmane tulemusnäitaja, mis on edukus 180. päeval:

AML

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool (N=98)	Itrakonasool (N=109)	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)
IFI murdepunkt – 180. päev	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Edukus 180. päeval*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

** Mittehalvemus on näidatud 5%-list määra kasutades

***Osakaalude erinevus ja 95% CI-väärtus pärast randomiseerimisele kohendamist

Müeloablatiivne raviskeem

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool (N=125)	Itrakonasool (N=143)	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)
IFI murdepunkt – 180. päev	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Edukus 180. päeval*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

** Mittehalvemus on tõestatud 5%-list määra kasutades

***Osakaalude erinevus ja 95% CI-väärtus pärast randomiseerimisele kohendamist

IFI teisene profülaktika – efektiivsus HSCT retsipientidel, kellel oli eelnevalt tõestatud või tõenäoline IFI

Vorikonasooli uuriti teisese profülaktikavahendina avatud mittevõrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas allogeenset HSCT-d saavaid täiskasvanuid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist IFI. Esmaseks tulemusnäitajaks oli tõestatud või tõenäolise IFI esinemise määr esimesel aastal pärast HSCT-d. MITT rühma kuulus 40 eelneva IFI-ga patsienti, sh 31 aspergilloosi, 5 kandidiaasi ja 4 muu IFI-ga patsienti. Uuringuravimi profülaktika mediaankestus MITT rühmas oli 95,5 päeva.

Esimesel aasta jooksul pärast HSCT-d tekkis 7,5%-l (3/40) patsientidest tõestatud või tõenäoline IFI; sh üks kandidaemia, üks skedosporioos (*scedosporiosis*) (mõlemad eelneva IFI retsidiivid) ja üks sügomükoos (*zygomycosis*). Elulemus 180. päeval oli 80,0% (32/40) ja esimese aasta lõpus 70,0% (28/40).

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes vältas ravi vorikonasooliga 705 patsiendil enam kui 12 nädalat, neist 164-l enam kui 6 kuud.

Lapsed

Kahes prospektiivses, avatud, mittevõrdlevas, mitmekeskuselises kliinilises uuringus raviti vorikonasooliga 53 last vanuses 2 kuni < 18 aastat. Ühte uuringusse kaasati 31 patsienti, kellel oli võimalik, tõestatud või tõenäoline invasiivne aspergilloos ning kellest 14 tõestatud või tõenäolise invasiivse aspergilloosiga patsienti kaasati modifitseeritud ravikavatsuslikesse (MITT) efektiivsuse analüüsidesse. Teise uuringusse kaasati 22 invasiivse kandidiaasiga patsienti, sealhulgas kandidaemia ja söögitoru kandidiaas, mis vajas kas esmast või päästvaid ravi, ja kellest 17 patsienti kaasati MITT efektiivsuse analüüsidesse. Invasiivse aspergilloosiga patsientidel oli üldine ravivastuse määr 6 nädalal 64,3% (9/14), patsientidel vanuses 2 kuni < 12 aastat 40% (2/5) ja patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat 77,8% (7/9). Invasiivse kandidiaasiga patsientidel oli üldine ravivastuse määr ravi lõpus 85,7% (6/7) ja söögitoru kandidiaasiga patsientidel oli üldine ravivastuse määr ravi lõpus 70% (7/10). Üldine ravivastuse määr (invasiivne kandidiaas ja söögitoru kandidiaas kokku) oli 2 kuni < 12 aastastel 88,9% (8/9) ja 12 kuni < 18 aastastel 62,5% (5/8).

QTc intervalli käsitletud kliinilised uuringud

Platseebokkontrolliga, randomiseeritud, ühekordse annusega ristuuringus, mille eesmärk oli uurida toimet QT intervallile tervetel vabatahtlikel, kasutati kolme vorikonasooli ja ketokonasooli suukaudset annust. Platseebo suhtes kontrollitud keskmine maksimaalne QTc tõus esialgse tasemega võrreldes vorikonasooli annuste 800, 1200 ja 1600 mg järgselt olid vastavalt 5,1, 4,8 ja 8,2 millisekundit ning 7,0 millisekundit ketokonasooli 800 mg annuse järgselt. Mitte ühelgi patsiendil üheski rühmas ei ilmnenud QTc tõus ≥ 60 millisekundit esialgse väärtusega võrreldes. Ühelgi uuritava ei ületanud intervall potentsiaalselt kliiniliselt olulist läve 500 millisekundit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Vorikonasooli farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel, eripopulatsioonidel ja haigetel. Vorikonasooli suukaudsel manustamisel 14 päeva vältel aspergilloosist ohustatud patsientidele (eelkõige lümfaatilise või hematopoeetilise koe pahaloomuliste kasvajatega haiged) annuses 200 mg või 300 mg kaks korda ööpäevas olid vorikonasooli peamised farmakokineetilised karakteristikud – kiire ja peaaegu täielik imendumine, kumuleerumine ja mittelineaarne farmakokineetika – väga sarnased tervetel vabatahtlikel täheldatutele.

Vorikonasooli farmakokineetika on mittelineaarne, tingituna preparaadi küllastuvast metabolismist. Vorikonasooli annuse suurendamisel täheldatakse ravimi plasmakontsentratsiooni ebaproportsionaalset tõusu. Hinnanguliselt suureneb vorikonasooli AUC_{τ} 2,5 korda, kui vorikonasooli suukaudset annust tõstetakse 200 mg-lt kaks korda ööpäevas 300 mg-le kaks korda ööpäevas. 200 mg suukaudne säilitusannus (või 100 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 3 mg/kg kohta. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg kohta. Soovitavate suukaudsete või intravenoossete küllastusannuste kasutamisel saavutatakse plasma püsikontsentratsiooni lähedane vorikonasooli plasmakontsentratsioon juba esimese 24 tunni jooksul. Kui vorikonasooli ei manustata küllastavas annuses, saavutatakse plasma püsikontsentratsioon (vorikonasooli kaks korda ööpäevas manustades) enamikul inimestest kuuendaks ravipäevaks.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub vorikonasool kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Vorikonasooli suhteline biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 96%. Kui vorikonasooli võetakse korduvalt koos rasvarikka toiduga, vähenevad vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} vastavalt 34% ja 24% võrra. Muutused maomahla happesuses ei mõjuta vorikonasooli imendumist.

Jaotumine

Vorikonasooli jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on hinnanguliselt 4,6 l/kg, mis lubab oletada ulatuslikku jaotumist kudedesse. Plasmavalkudega seondub ligikaudu 58% vorikonasoolist. Kaheksal ravimi eriloaga jagamise programmi vahendusel vorikonasooli saanud haigel leiti vorikonasooli määratavas koguses ka tserebrospinaalvedelikust.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud tõestavad, et vorikonasooli metaboliseeritakse maksas tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 poolt.

Eri indiviidide vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on suured.

In vivo uuringud lubavad oletada, et CYP2C19 etendab vorikonasooli metabolismis ülitähtsat osa. Nimetatud ensüümile on iseloomulik geneetiline polümorfism. Näiteks 15...20%-l asiaatidest võib eeldada vorikonasooli tagasihoidlikku metaboliseerimist, samal ajal kui valge- ja mustanahalistel inimestel on vastav näitaja vaid 3...5%. Kaukaasia rassist ja jaapanlastest tervete vabatahtlike võrdleva uuringul selgus, et tagasihoidlikel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC_{τ} keskmiselt 4 korda kõrgem kui nende homosügootsetel intensiivsetest metaboliseerijatest vastanditel.

Heterosügootsetel intensiivsetel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC_{τ} keskmiselt aga kaks korda kõrgem, kui nende homosügootsetel intensiivsetest metaboliseerijatest vastanditel.

Vorikonasooli peamine metaboliit on N-oksiid, mis moodustab 72% plasmas tsirkuleerivatest radioaktiivselt märgistunud metaboliitidest. Antud metaboliidi antimükootiline toime on äärmiselt tagasihoidlik, mistõttu see ei mõjuta olulisel määral vorikonasooli üldist efektiivsust.

Eritumine

Vorikonasool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, üksnes 2% eritub muutumatul kujul uriiniga.

Pärast radioaktiivselt märgistatud vorikonasooli mitmekordset intravenooset manustamist on uriinis sedastatav ligikaudu 80% radioaktiivsusest, pärast mitmekordset suukaudset manustamist 83% radioaktiivsusest. Enamus radioaktiivsusest (>94%) eritatakse nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise korral esimese 96 tunni jooksul pärast manustamist.

Vorikonasooli terminaalne poolväärtusaeg on annusest sõltuv, 200 mg-se suukaudse annuse korral on see ligikaudu 6 tundi. Arvestades vorikonasooli mittelineaarset farmakokineetikat, ei ole terminaalset poolväärtusajast vorikonasooli kumuleerumisohtu või elimineerumise üle otsustamisel eriti kasu.

Farmakokineetika spetsiifilistel patsientide gruppidel

Sugu

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati noortel tervetel naistel vastavalt 83% ja 113% võrra kõrgemaid C_{max} ja AUC_{τ} väärtusi kui noortel tervetel meestel (vanuses 18...45 aastat). Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste ja eakate tervete meeste (≥ 65 aastased) C_{max} ja AUC_{τ} väärtuste vahel.

Kliinilistes uuringutes ei kohandatud patsientide soost tulenevalt vorikonasooli annuseid. Meestel ja naistel täheldati sarnast ohutusprofiili ja plasmakontsentratsioone. Seetõttu ei ole soost tulenevalt vaja vorikonasooli annuseid kohandada.

Eakad

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati eakatel tervetel meestel (≥ 65 aastased) vastavalt 61% ja 86% võrra kõrgemaid C_{max} ja AUC_{τ} väärtusi kui noortel tervetel meestel (18...45 aastased). Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste (≥ 65 aastased) ja noorte tervete naiste (18...45 aastased) C_{max} ja AUC_{τ} väärtuste vahel.

Kliinilistes uuringutes patsientide vanusest tulenevalt annuseid ei kohandatud. Siiski täheldati korrelatsiooni plasmakontsentratsiooni ja patsiendi vanuse vahel. Noortel ja eakatel täheldati sarnast vorikonasooli ohutusprofiili, mistõttu ei ole eakatel vaja annuseid kohandada (vt lõik 4.2).

Lapsed

Soovitav suukaudne annus lastel ja noorukitel põhineb 112 immuunpuudulikkusega lapse, vanuses 2...<12 aastat, ja 26 immuunpuudulikkusega nooruki, vanuses 12...<17 aastat, populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmetel. Kolmes laste farmakokineetilises uuringus hinnati korduva intravenoosse 3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg annuse kaks korda ööpäevas ja korduva suukaudse annuse (kasutades suukaudset suspensiooni pulbrit) 4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg kaks korda ööpäevas manustamist. Ühes noorukite farmakokineetilises uuringus hinnati intravenoossele algannusele 6 mg/kg i.v kaks korda ööpäevas esimesel päeval järgnenud 4 mg/kg intravenoosse annuse kaks korda ööpäevas ning 300 mg suukaudsete tablettide kaks korda ööpäevas manustamist. Laste vahel esines suuremat isikute vahelist varieeruvust võrreldes täiskasvanutega.

Laste ja täiskasvanute farmakokineetiliste andmete võrdlemine näitas, et oodatud üldine ekspositsioon (AUC_{τ}) lastel pärast 9 mg/kg intravenoosse algannuse manustamist oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast 6 mg/kg intravenoosse algannuse manustamist. Oodatav üldine ekspositsioon lastel pärast 4 ja 8

mg/kg intravenoosse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast vastavalt 3 ja 4 mg/kg intravenoosse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas. Oodatav üldine ekspositsioon lastel pärast 9 mg/kg (maksimaalselt 350 mg) suukaudse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast 200 mg suukaudse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas. Intravenoosse annuse 8 mg/kg puhul on vorikonasooli toime ligikaudu 2 korda suurem kui suukaudse annuse 9 mg/kg puhul.

Suuremad intravenoossed säilitusannused lastel võrreldes täiskasvanutega näitavad laste suuremat eliminatsioonivõimet, mis on tingitud maksamassi ja kehamassi suuremast suhtest. Siiski võib suukaudne biosaadavus olla malabsorptsiooni ja oma vanuse kohta väga väikese kehamassiga lastel piiratud. Sellisel juhul soovitatakse vorikonasooli manustada intravenoosselt.

Sama annustamisskeemi korral on vorikonasooli ekspositsioon enamikel noorukitel võrreldav täiskasvanute omaga. Siiski, madalamat vorikonasooli ekspositsiooni võrreldes täiskasvanutega täheldati osadel väiksema kehamassiga noorukitel. Tõenäoliselt metaboliseerub vorikonasool nendel isikutel sarnasemalt lastele kui täiskasvanutele. Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile peaksid alla 50 kg kaaluvad noorukid vanuses 12...14 aastat saama lastele mõeldud annuse (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Ühekordse suukaudse annuse (200 mg) manustamisel normaalse neerufunktsiooniga ja kerge (kreatiniini kliirens 41...60 ml/min) kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <20 ml/min) indiviididele ei täheldatud vorikonasooli farmakokineetikas märkimisväärsed erinevusi. Vorikonasooli seonduvus plasmavalkudega oli erineva raskusastmega neerukahjustuse korral sarnane (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Ühekordse suukaudse annuse (200 mg) manustamisel täheldati kerge kuni mõõduka maksatsirroosi (Child-Pugh A ja B klass) korral 233% võrra kõrgemat AUC väärtust kui normaalse maksafunktsiooniga indiviididel. Maksafunktsiooni langus ei mõjutanud valkude seonduvust vorikonasooliga.

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh' B klass) indiviididel, kelle vorikonasooli säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli AUC_t väärtus sarnane. Andmed vorikonasooli farmakokineetika kohta raske maksatsirroosiga (Child-Pugh' C klass) haigetel puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vorikonasooli korduvtoksilisuse uuringud viitavad sellele, et kõige ohustatumaks organiks on maks. Sarnaselt teiste antimükootiliste preparaatidega ilmnes katseloomadel hepatotoksilisus juba selliste vorikonasooli plasmakontsentratsioonide juures, mida inimestel täheldatakse tavaliste raviannuste kasutamisel. Rottidel, hiirtel ja koertel kutsus vorikonasool esile ka minimaalsed muutused neerupealistes. Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivsusuuringutes on vorikonasool osutunud rottidel teratogeenseks ja küülikutel embrüotoksiliseks, seda plasmakontsentratsioonide juures, mida inimestel täheldatakse tavaliste raviannuste kasutamisel. Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus pikendas vorikonasool plasmakontsentratsioonide juures, mis olid madalamad, kui inimestel tavaliste raviannuste kasutamisel täheldatavad plasmakontsentratsioonid, gestatsiooniperioodi ja sünnitegevuse kestvust ning põhjustas düstookiat koos sellest tuleneva emasrottide kõrgema suremuse ja järglaste perinataalse elulemuse määra langusega. Vorikonasooli mõju sünnitegevusele on ilmselt seotud teatud liigispetsiifiliste mehhanismidega, hõlmates östrogeenide sisalduse vähenemist plasmas, ja on sarnane teiste asoolirühma kuuluvate antimükootiliste preparaatide kasutamisel täheldatud toimetele.

Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon K25
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos 5mPa s
Glütserool 85%
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/alumiinium blisterpakendis.

2 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 98 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/alumiinium blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

819913

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.06.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021