

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Sandoz 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Voriconazole Sandoz 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vorikonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 61,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 244,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN. *Voriconazolum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kuni valkjast, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud '50' ja teine külg on sile.

Pikkus: 7,1 ±0,3 mm

Paksus: 3,50 mm ±0,30 mm

200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kuni valkjast, kaksikkumer kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud '200' ja teine külg on sile.

Pikkus: 15,9 ±0,3 mm

Paksus: 6,20 mm ±0,30 mm

### 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.
- Kandidemia 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.

Vorikonasooli tuleb eelkõige kasutada patsientidel, kellel on progresseeruvad ja potentsiaalselt eluohtlikud infektsioonid.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika suure riskiga allogeense vereloome tüvirakkude siirikuga patsientidel.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

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

Voriconazole Sandoz on müügil 50 mg ja 200 mg polümeerikattega tablettidena, vorikonasool on müügil ka 200 mg infusioonilahuse pulbrina või 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulbrina, kuid mitte selle kaubamärgi nimetuse all.

### Ravi

#### *Täiskasvanud*

Ravi alustatakse kas intravenoosse või suukaudse Voriconazole Sandoze küllastusannusega, et saavutada esimesel ravipäeval plasma püsivale staadiumile lähedane kontsentratsioon veres. Arvestades preparaadi suurt 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*
<b>Küllastusannus (esimesed 24 h)</b>	6 mg/kg iga 12 h järel	400 mg iga 12 h järel	200 mg iga 12 h järel
<b>Säilitusannus (pärast esimest 24 h)</b>	4 mg/kg kaks korda ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas

\*Kehtib ka patsientidele vanuses 15 aastat ja vanemad.

### Ravi kestus

Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik, sõltuvalt patsiendi kliinilisest ja mükoloogilisest ravivastusest. Pikaajaline, üle 180 päeva (6 kuud) kestev vorikonasooli kasutamine nõuab riski/kasu 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 suurte annustega, vähendatakse ööpäevaseid annuseid 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 allpool.

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

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

Soovitatav annustamisskeem on järgmine:

	Intravenoosne	Suukaudne
<b>Küllastusannus (esimesed 24 h)</b>	9 mg/kg iga 12 h järel	Ei ole soovitatav
<b>Säilitusannus (pärast esimest 24 h)</b>	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 kehakaaluga 50 kg või rohkem; 15...17-aastased, sõltumata kehakaalust)*

Vorikonasooli tuleb manustada 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 ja ravimit võib manustada kuni 100 päeva.

Profülaktika peab olema nii lühike kui võimalik, sõltuvalt invasiivse seeninfektsiooni tekkimise riskist, mis tehakse kindlaks neutropeenia või immunosupressiooni alusel. Ravi võib jätkata kuni 180 päeva pärast siirdamist ainult juhul, kui immunosupressioon või äratõukereaktsioon püsib (vt lõik 5.1).

Annustamine

Profülaktikaks soovitatav annustamisskeem on sama, mis vastavates vanuserühmades ravi korral. Vt eespool olevaid ravitabeleid.

Profülaktika kestus

Vorikonasooli ohutust ja efektiivsust üle 180 päeva kestva ravi korral ei ole kliinilistes uuringutes piisavalt uuritud.

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

Järgnevad juhised kehtivad mõlemale–ravile ja profülaktikale

Annuse kohandamine

Profülaktilisel kasutamisel ei ole annuse kohandamine ravivastuse puudumisel või raviga seotud kõrvaltoimete tekkimisel soovitatav. Raviga seotud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb kaaluda vorikonasoolravi lõpetamist ja teiste seenevastaste ravimite kasutamist, vt lõigud 4.4 ja 4.8.

#### Annuse kohandamine samaaegse manustamise korral

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

Rifabutiini manustamist koos vorikonasooliga tuleb võimalusel vältida. Kui kombinatsioon on väga vajalik, siis võib vorikonasooli säilitusannust suurendada 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudsel manustamisel (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudsel manustamisel alla 40 kg kaaluvatel patsientidel), vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Efavirensit võib manustada koos vorikonasooliga, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni iga 12 tunni järel ja efavirensi annust vähendatakse 50% võrra, st 300 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga 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 halvenemine ei mõjuta suukaudselt manustatud vorikonasooli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole vaja mõõduka kuni raske neerukahjustusega haigetel vorikonasooli suukaudseid annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Vorikonasool on hemodialüüsitav kliirensiga 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 tehtud.

Vorikonasooli ohutuse kohta patsientidel, kellel esinevad kõrvalekalded maksafunktsioonide testides [aspartaaminotransferaasi (ASAT), alaniinaminotransferaasi (ALAT), aluseline fosfataasi (ALP) või üldbilirubiini sisaldus rohkem kui 5 korda üle normaalse ülemise piiri], on andmed piiratud.

Vorikonasooli kasutamisel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist vereseerumis ja maksakahjustuse kliinilisi tunnuseid, nagu näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksakahjustusega haigetel preparaati 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*

Voriconazole Sandoze kasutamise ohutust ja efektiivsust alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Hetkel olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Voriconazole Sandoz 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 abiainetes suhtes.

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

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

Vorikonasooli tavaannuse kasutamine koos efavirensiga annuses 400 mg või üle selle üks kord ööpäevas on vastunäidustatud, sest efavirens vähendab selles annuses tervetel isikutel oluliselt vorikonasooli plasmakontsentratsiooni. Vorikonasool suurendab ka oluliselt efavirensi plasmakontsentratsioone (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 suurenemine võib põhjustada ergotismi (vt lõik 4.5).

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

Samaaegne kasutamine naistepunaga (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Ülitundlikkus

Voriconazole Sandoze väljakirjutamiseks patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma preparaatide suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

#### Süda ja veresooned

Vorikonasooli kasutamist on seostatud QT intervalli pikenemisega. Harvadel juhtudel on täheldatud *torsade de pointes*'i tüüpi arütmiaid vorikonasooliga ravitavatel patsientidel, kellel esinesid anamneesis riskitegurid, nagu kardiotsiline kemoteraapia, kardiomiopaatia, hüpokaleemia ning samaaegselt teiste ravimite tarvitamine, mis võisid kõrvaltoime tekkimisele kaasa aidata. Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esinevad potentsiaalselt arütmiaaelsed seisundid, nt:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenemine
- kardiomiopaatia, eriti südamepuudulikkuse korral
- siinusbradükardia
- sümptomaatilised arütmiaid
- samaaegne teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine. Enne vorikonasoolravi ja ravi ajal tuleb jälgida ja vajadusel korrigeerida elektrolütide häired, nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.2). Tervete vabatahtlikega 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 kaasnenud 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

Voriconazole Sandozega ravi saavaid patsiente tuleb hepatotoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel Voriconazole Sandozega ja esimesel ravikuul vähemalt kord nädalas peavad kliinilised ravimeetodid hõlmama maksafunktsioonide laboratoorset hindamist (eelkõige ASAT ja ALAT analüüsid). Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik, kuid kui ravi jätkatakse kasu-riski hindamisel põhinedes (vt lõik 4.2), võib jälgimissagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole muutunud.

Kui maksafunktsiooni näitajad oluliselt suurenevad, tuleb ravi Voriconazole Sandozega lõpetada, v.a juhul, kui ravi kasu-riski suhte hindamine õigustab ravi jätkamist.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

#### Tõsised nahareaktsioonid

##### - Fototoksilisus

Peale selle on vorikonasooli seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega, nagu tedretähnid, lentiigod, aktiiniline keratoos ja pseudoporfüüria.

Kõikidel patsientidel, sealhulgas lastel, soovitatakse ravi ajal vorikonasooliga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada kaitseriistet ja kõrge kaitsefaktoriga (*sun protection factor*, SPF) päikesekaitsekreemi.

##### - Naha lamerakk-kartsinoom

Teatatud on naha lamerakk-kartsinoomist (*squamous cell carcinoma*, SCC), mõnel patsiendil on teatatud sellele eelnenud fototoksilistest reaktsioonidest. Fototoksiliste reaktsioonide esinemisel tuleb otsida mitmekülgset abi ja patsient suunata dermatoloogi juurde. Kaaluda tuleb ravi lõpetamist vorikonasooliga ja teiste seenevastaste ravimite kasutamist. Kui hoolimata fototoksilisusega seotud kahjustustest jätkatakse vorikonasooli kasutamist, siis tuleb süstemaatiliselt ja regulaarselt teha dermatoloogilist hindamist, võimaldamaks vähieelsete kahjustuste varajast tuvastamist ja ravi. Vähieelsete kahjustuste või naha lamerakk-kartsinoomi tuvastamisel tuleb vorikonasooli kasutamine lõpetada.

##### - Eksfoliatiivsed nahareaktsioonid

Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) nagu 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 hoolikalt jälgida ja kahjustuste progresseerumisel ravi vorikonasooliga lõpetada.

#### Pikaajaline ravi

Pikaajaline kasutamine (ravi või profülaktika) rohkem kui 180 päeva (6 kuud) nõuab hoolikat kasu-riski suhte hindamist ning arstid peavad seetõttu kaaluma vorikonasooli kasutamise piiramist (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pikaajalise vorikonasooliraviga seoses on teatatud naha lamerakk-kartsinoomist (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 Voriconazole Sandozega.

#### Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Teatatud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sh ähmane nägemine, nägemisnärvipõletik ja papilliödeem (vt lõik 4.8).

#### Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis haigetel on ravi korral Voriconazole Sandozega täheldatud ägedat neerupuudulikkust. Sageli saavad vorikonasooliga ravitavad haiged paralleelselt ka muid nefrotoksilisi ravimeid ja neil võib esineda kaasuvaid haigusseisundeid, mis võivad viia neerufunktsiooni halvenemisele (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 Voriconazole Sandozega 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 suurenemist (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 nahareaktsioonid (sh SCC)

Fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedus on lastel suurem. Kuna on teatatud naha lamerakk-kartsinoomi esinemise sagenemisest, on sellel patsiendirühmal õigustatud rangemate päikesekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esineb fotovananemise kahjustusi, nagu pigmendilaigud ja tედretähnid, on soovitatav päikesevalguse vältimine ja dermatoloogiline kontrollimine ka pärast ravi lõpetamist.

#### Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete (hepatotoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sh fototoksilisus ja SCC, rasked või pikaajalised nägemishäired ja perioostiit) esinemisel tuleb kaaluda vorikonasoolravi lõpetamist ja teiste seenevastaste ravimite kasutamist.

#### Fenütoiin (CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija)

Fenütoiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida fenütoiinisaldust. 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 ei õigusta 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 võimalda anda 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 opioidid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opioidide (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 opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes (sh pikem hingamise jälgimise periood).

#### Pikatoimelised opioidid (CYP3A4 substraat)

Oksükodooni ja teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (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 ( $AUC_T$ ) 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).

#### Voriconazole Sandoz sisaldab laktoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab on praktiliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Vorikonasool metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning pärsib ühtlasi nende aktiivsust. Nimetatud isoensüümide inhibiitorid või indutseerijad võivad vastavalt suurendada või vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas, samuti võib vorikonasool suurendada nende CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete sisaldust plasmas.

Ravimi koostoime uuringutes tervetel täiskasvanud meesisikutel (kui ei ole täpsustatud teisiti) kasutati mitmeannuselisel suukaudse vorikonasooli manustamist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas



püsi kontsentratsiooni saavutamiseni. Need tulemused kehtivad ka teiste populatsioonide ja manustamisteede korral.

Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli. Kui esineb ka võimalus, et vorikonasool suurendab CYP3A4 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete (teatud antihistamiinikumid, kinidiin, tsisapriid, pimosiid) 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 „QD“, kaks korda ööpäevas „BID“, kolm korda ööpäevas „TID“ ja määramata „ND“). 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.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  ja  $AUC_{0-\infty}$  viitavad kontsentratsioonikõvera alusele pindalale vastavalt annustamisintervalli kestel, alghetkest kuni registreeritavate mõõtmistulemusteni ja alghetkest lõpmatuseni.

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 [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusel
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin ja terfenadiin [CYP3A4 substraadid]	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.	<b>Vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3)
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal, mefobarbitaal) [tugevad CYP450 indutseerijad]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli sisaldust plasmas.	<b>Vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3)
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) [CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]		
Efavirens 400 mg QD koos 200 mg vorikonasooliga BID*	Efavirens $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirens $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Vorikonasool $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%	Vorikonasooli standardannuste kasutamine koos efavirensiga annuses 400 mg QD või üle selle on <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
Efavirens 300 mg QD, manustatuna koos	Võrdluses efavirensiga 600 mg QD, Efavirens $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirens $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 17%	Vorikonasooli koosmanustamine efavirensiga
	Võrdluses vorikonasooliga 200 mg BID,	

<b>Ravim</b> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<b>Koostoime</b> <b>Geomeetrilise keskmise</b> <b>muutus (%)</b>	<b>Koosmanustamist</b> <b>puudutavad soovitused</b>
vorikonasooliga 400 mg BID*	Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 23% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 7%	on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni BID ja efavirensi annust vähendatakse 300 mg-ni QD. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin ja dihüdroergotamiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust ehk ergotismi.	<b>Vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3)
Rifabutiin <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i>  300 mg QD  300 mg QD (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg BID)*  300 mg QD (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg BID)*	Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 69% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 78%  Võrdluses vorikonasooliga 200 mg BID, Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 4% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 32%  Rifabutiin $C_{max}$ ↑ 195% Rifabutiin AUC $\tau$ ↑ 331% Võrdluses vorikonasooliga 200 mg BID, Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 104% Vorikonasool AUC $\tau$ ↑ 87%	Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud, kui kasu ületab riskid. Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada kuni 5 mg/kg BID intravenoosselt või 200 mg-lt 350 mg-ni BID suukaudselt (100 mg-lt 200 mg-ni BID suukaudselt alla 40 kg kaaluvatele patsientidele) (vt lõik 4.2). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvalnähte (näiteks uveit).
Rifampitsiin (600 mg QD) <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i>	Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 93% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 96%	<b>Vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3)
Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) <i>[tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i>  Suures annuses (400 mg BID)  Väikeses annuses (100 mg BID)*	Ritonaviir $C_{max}$ ja AUC $\tau$ ↔ Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 66% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 82%  Ritonaviir $C_{max}$ ↓ 25% Ritonaviir AUC $\tau$ ↓ 13% Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 24% Vorikonasool AUC $\tau$ ↓ 39%	Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg ja üle selle BID) koosmanustamine on <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).  Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg BID) koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus kasu/riski hindamise alusel on vorikonasooli kasutamine õigustatud.

<b>Ravim</b> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<b>Koostoime</b> <b>Geomeetrilise keskmise</b> <b>muutus (%)</b>	<b>Koosmanustamist</b> <b>puudutavad soovitus</b>
Naistepuna <i>[CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</i> 300 mg TIP (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)	Avaldatud sõltumatu uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3)
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 QD) <i>[CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]</i>	Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 57% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonasool $C_{max}$ ND Flukonasool $AUC_{\tau}$ ND	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 QD  300 mg QD (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg BID)*	Vorikonasool $C_{max}$ ↓ 49% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenütoiin $C_{max}$ ↑ 67% Fenütoiin $AUC_{\tau}$ ↑ 81% Võrdluses vorikonasooliga 200 mg BID, Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 34% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↑ 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. BID või 200 mg-lt 400 mg-ni suukaudselt BID (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-ni suukaudselt BID) (vt lõik 4.2).
Antikoagulandid  Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga BID) <i>[CYP2C9 substraat]</i>  Teised suukaudsed kumariinid (nt fenprokumoon, atsenokumarool) <i>[CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]</i>	Protrombiiniaja maksimaalne pikenemine oli ligikaudu kahekordne.  Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda võib põhjustada protrombiiniaja pikenemist.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja vajaduse korral kohandada antikoagulantide annust.
Bensodiasepiinid (nt midasolaam, triasolaam,	Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab	Kaaluda tuleb bensodiasepiinide annuse

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
alprasolaam) [CYP3A4 substraadid]	vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikendamist.	vähendamist.
Immunosupressandid [CYP3A4 substraadid]		
Siroliimus (2 mg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimus $C_{max}$ ↑ 6,6 korda Siroliimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda	Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)	Tsüklosporiin $C_{max}$ ↑ 13% Tsüklosporiin $AUC_{\tau}$ ↑ 70%	Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiinisisaldust. Tsüklosporiinisisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiinisisaldust ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)	Takroliimus $C_{max}$ ↑ 117% Takroliimus $AUC_t$ ↑ 221%	Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimusesisaldust. Takroliimusesisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimusesisaldust ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid]		
Oksükodoon (10 mg üksikannus)	Avaldatud sõltumatu uuringu andmetel: Oksükodoon $C_{max}$ ↑ 1,7 korda Oksükodoon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda	Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodoon) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutada opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.

<b>Ravim</b> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<b>Koostoime</b> <b>Geomeetrilise keskmise</b> <b>muutus (%)</b>	<b>Koosmanustamist</b> <b>puudutavad soovitus</b>
Metadoon (32...100 mg QD) <i>[CYP3A4 substraat]</i>	R-metadoon (aktiivne) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadoon (aktiivne) $AUC_{\tau}$ ↑ 47% S-metadoon $C_{max}$ ↑ 65% S-metadoon $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	Soovitav on metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QT-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamine.
Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) <i>[CYP2C9 substraadid]</i>		
Ibuprofeen (400 mg üksikannus)	S-Ibuprofeen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofeen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamine.
Diklofenak (50 mg üksikannus)	Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Omeprasool (40 mg QD)* <i>[CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]</i>	Omeprasool $C_{max}$ ↑ 116% Omeprasool $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 15% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraateks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.	Vorikonasooli annuse kohandamine ei ole soovitatav.  Vorikonasoolravi alustamisel 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>	Etüüülöstradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etüüülöstradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Noretisteroon $C_{max}$ ↑ 15% Noretisteroon $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 14% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Soovitav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Noretisteroon/etüüülöstradiol (1 mg/0.035 mg QD)		
Lühitoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i>		
Alfentaniil (20 µg/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Alfentaniil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentaniili) annuse vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Fentanüül (5 µg/kg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Fentanüül $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	
Statiinid (nt lovastatiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide	Kaaluda tuleb statiinide annuse vähendamist.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
	plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	
Sulfonüüluuread (nt tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) [CYP2C9 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hüpotglükeemiat.	Soovitatav on vere glükoosisalduse hoolikas jälgimine. Kaaluda tuleb sulfonüüluureate annuse vähendamist.
Vinka-alkaloidid (nt vinkristiin ja vinblastiin) [CYP3A4 substraadid]	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 saknaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* [CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud on näidanud, 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)* [CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]	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 BID) [mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor, tõstab mao pH taset]	Vorikonasool $C_{max}$ ↑ 18% Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada.
Digoksiin (0,25 mg QD) [P-gp substraat]	Digoksiin $C_{max}$ ↔ Digoksiin $AUC_{\tau}$ ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Indinaviir (800 mg TIP) [CYP3A4 inhibiitor ja substraat]	Indinaviir $C_{max}$ ↔ Indinaviir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonasool $C_{max}$ ↔ Vorikonasool $AUC_{\tau}$ ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Makroliidantibiootikumid  Erütromütsiin (1 g BID) [CYP3A4 inhibiitor]  Asitromütsiin (500 mg QD)	  Vorikonasool $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonasool $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.	  Annust ei ole vaja kohandada.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Mükofenoolhape (1 g üksikannusena) [UDP-glükuronüültransferaasi substraat]	Mükofenoolhape $C_{max}$ ↔ Mükofenoolhape $AUC_t$ ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Prednisoloon (60 mg üksikannusena) [CYP3A4 substraat]	Prednisoloon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisoloon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Annust ei ole vaja kohandada.
Ranitidiin (150 mg BID) [tõstab mao pH taset]	Vorikonasool $C_{max}$ ja $AUC_t$ ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Voriconazole Sandoze kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

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

Voriconazole Sandozt 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 Sandozega tuleb rinnaga toitmine katkestada.

##### Fertiilsus

Loomkatsed ei näidanud mõju fertiilsusele isas- ega emasrottidel (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Vorikonasooli ohutusandmed täiskasvanutel põhinevad enam kui 2000 patsienti (sealhulgas 1603 täiskasvanud patsienti kliinilistes uuringutes) ja 270 profülaktika uuringutes osalenud täiskasvanud patsienti hõlmaval integreeritud ohutuse andmebaasil. Tegemist on heterogeense populatsiooniga, hõlmates hematoloogiliste kasvajatega patsiente, söögitoru kandidaasi 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 esitatud organsüsteemi alusel kõik kõrvaltoimed, mis võivad olla põhjuslikult seotud, sest enamik uuringutest olid oma iseloomult avatud, ja nende esinemissageduse kategooriad 1873 täiskasvanul raviuuringute (1603) ja profülaktika uuringute (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:

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Sage	Sinusiit
Aeg-ajalt	Pseudomembranoosne koliit
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	
Teadmata	Naha lamerakk-kartsinoom*
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Sage	Agranulotsütoos <sup>1</sup> , pantsütopeenia, trombotsütopeenia <sup>2</sup> , leukopeenia, aneemia
Aeg-ajalt	Luuüdi depressioon, lümfadenopaatia, eosinofiilia
Harv	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Harv	Anafülaktoidsed reaktsioonid
<b>Endokriinsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Neerupealiste puudulikkus, hüpötüreoidism
Harv	Hüpertüreoidism
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Perifeersed tursed
Sage	Hüopoglükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	Depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, agiteeritus, segasusseisund
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Krambid, treemor, paresteesia, hüpertooniam <sup>3</sup> , unisus, minestamine, pearinglus
Aeg-ajalt	Ajuturse, entsefalopaatia <sup>4</sup> , ekstrapüramidaalsed häired <sup>5</sup> , perifeerne neuropaatia, ataksia, hüpoesteesia, düsgeusia
Harv	Hepaatiline entsefalopaatia, Guillaini-Barré sündroom, nüstagm



<b>Silma kahjustused</b>	
Väga sage	Nägemishäired <sup>6</sup>
Sage	Reetina verejooks
Aeg-ajalt	Okulogüürne kriis, nägemisnärv häired <sup>7</sup> , papilliödeem <sup>8</sup> , skleriit, blefariit, diploopia
Harv	Nägemisnärv atroofia, kornea läbipaistmatus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Hüpakuusia, vertiigo, tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	Supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia
Aeg-ajalt	Ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, supraventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenedamine elektrokardiogrammil
Harv	<i>Torsade de pointes</i> , täielik atrioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon, flebiit
Aeg-ajalt	Tromboflebiit, lümfangiit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	Respiratoorne distress <sup>9</sup>
Sage	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Sage	Düspepsia, kõhukinnisus, keeliit, gingiviit
Aeg-ajalt	Pankreatiit, duodeniit, glossiit, keele turse, gastroenteriit, peritoniit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates
Sage	Ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatiit <sup>10</sup>
Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiaas
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Lööve
Sage	Eksfoliatiivne dermatiit, makulo-papuloosne lööve, sügelus, alopeetsia, erüteem
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom, urtikaaria, allergiline dermatiit, fototoksilisus, makuloosne lööve, papuloosne lööve, purpur, ekseem
Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), angioödeem, psoriaas, aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria, ravimlööve
Teadmata	Naha erütematoosluupus*, tedretähnid*, lentiigod*
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Seljavalu
Aeg-ajalt	Artriit
Teadmata	Periostiit*

<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	Äge neerupuudulikkus, hematuuria
Aeg-ajalt	Neerude tubulaarne nekroos, proteinuuria, nefriit
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Püreeksia
Sage	Valu rinnus, näo turse <sup>11</sup> , asteenia, külmavärinad
Aeg-ajalt	Gripilaadne haigus, infusioonikoha reaktsioonid
<b>Uuringud</b>	
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	Vere ureasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine

\*Turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

- 1 Hõlmab febrilset neutropeeniat ja neutropeeniat
- 2 Hõlmab immuunset trombotsütopeenilist purpurit
- 3 Hõlmab kuklakangestust ja tetaaniat
- 4 Hõlmab hüpoksilis-isheemilist entsefalopaatiat ja metaboolset entsefalopaatiat
- 5 Hõlmab akatiisiat ja parkinsonismi
- 6 Vt alalõik „Nägemiskahjustused“ lõigus 4.8
- 7 Turuletulekujärgselt on teatatud pikaajalisest nägemisnärvide neuriidist. Vt lõik 4.4
- 8 Vt lõik 4.4
- 9 Hõlmab düspnoed ja pingutsüspnoed
- 10 Hõlmab ravimitest tingitud maksakahjustust, toksilist hepatiiti, hepatotsellulaarset kahjustust ja hepatotoksilisust
- 11 Hõlmab periorbitaalset turset, huulte turset ja suu turset.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Nägemiskahjustused*

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasoolraviga seotud nägemishäired (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silmakahjustus, halode nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, virvendavad skotoomid, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja kahjustus, klaaskeha hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemishäired olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduval manustamisel täheldati nägemishäirete intensiivsuse järk-järgulist vähenemist. Nägemishäired olid oma raskusastmelt üldiselt kerged, põhjustasid harva ravi katkestamist ega olnud seotud pikaajaliste lõpptulemustega. Nägemishäired 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 elektoretinogrammis (ERG). ERG mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust. 29-päevase raviperioodi vältel ei täheldatud ERG-s muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult vorikonasoolraviga 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

Voriconazole Sandozega on täheldatud selliseid raskeid nahareaktsioone (SCARs) 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 ravi ajal tekib patsiendil nahalööve, tuleb haiget hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel Voriconazole Sandoz ravi kohe katkestada. Täheldatud on fotosensibilisatsiooni reaktsioone, näiteks tედretähnid, lentiigod ja aktiinkeratoos, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Pikaajalist vorikonasoolravi saanud patsientidel on teatatud naha lamerakk-kartsinoomist, mille tekkemehhanism ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

#### *Maksafunktsiooni testid*

Kliiniliselt olulist transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 korda üle normväärtuse ülempiiri (ei tähenda alati kõrvaltoimet) täheldati vorikonasooliga läbi viidud kliinilistes uuringutes kokku 18%-l (319/1768) täiskasvanutest ja 25,8%-l (73/283) lastest, kes said vorikonasooli ravieesmärgil või profülaktiliselt. Muutused maksafunktsiooni testides võivad olla seotud vorikonasooli suuremate kontsentratsioonidega plasmas ja/või annustega. Enamikul juhtudest normaliseerusid maksafunktsiooni testid vorikonasoolravi käigus kas ravimi annust vähendamata või seda vähendades (sealhulgas ravi katkestades).

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

#### *Profülaktika*

Vorikonasooli ja itrakonasooli kasutamist esmases profülaktikas uuriti avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas allogeense vereloome tüvirakkude siiriku saanud täiskasvanuid ja noorukeid, kellel ei esinenud eelnevat tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni. Ravi püsivast lõpetamisest kõrvaltoimete tõttu teatati vorikonasooli rühmas 39,3%-l uuritavatel võrreldes 39,6% uuritavaga itrakonasooli rühmas. Ravist tingitud maksaga seotud kõrvaltoimed põhjustasid uuringuravimi võtmise püsiva katkestamise 50-l (21,4%) uuritaval vorikonasooli rühmas ja 18-l (7,1%) uuritaval itrakonasooli rühmas.

#### *Lapsed*

Vorikonasooli ohutust uuriti kliinilistes uuringutes 288 lapsel vanuses 2...< 12 aastat (169) ja 12...<18 aastat (119), kes said vorikonasooli profülaktilisel (183) või ravi (105) eesmärgil. Vorikonasooli ohutust uuriti ka 158 lapsel vanuses 2...< 12 aastat ravimi eriloaga kasutamise programmides *compassionate use program*). Üldiselt oli vorikonasooli ohutusprofiil lastel sarnane täiskasvanute omaga. Kuid lastel teatati kõrvaltoimena maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest sagedamini võrreldes täiskasvanutega (transaminaaside suurenemine 14,2%-l lastest ja 5,3%-l täiskasvanutest). 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), bilirubiinisalduse suurenemine veres (1), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (1), lööve (1) ja papilliödeem (1).

Turuletulekujärgselt on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 demetülatiooni, 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 seosed

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 farmakokineetilis-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.

Kliiniline efektiivsus, defineeritud täieliku või osalise reageerimisega ravile, on tõestatud järgmiste seeninfektsioonide tekitajate suhtes: *Aspergillus* spp., sealhulgas *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., sealhulgas *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* ning *C. dubliniensis*'e, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii* mõned tüved, *Scedosporium* spp., sealhulgas *S. apiospermum*, *S. prolificans* ja *Fusarium* spp.

Lisaks eelnimetatule on vorikonasooli edukalt kasutatud (täieliku või osalise reageerimisega ravile) veel järgmiste haigustekitajate poolt põhjustatud seeninfektsioonide ravis: *Alternaria* spp. (üksikjuhtumid), *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*,

*Penicillium* spp. sh *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporon* spp. sh *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

<b><i>Candida</i> liigid</b>	<b>MIK piir (mg/l)</b>	
	<b>≤ S (tundlik)</b>	<b>&gt; R (resistentne)</b>
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal	
<i>Candida krusei</i>	Ebapiisav tõendusmaterjal	
Muud <i>Candida</i> spp. <sup>2</sup>	Ebapiisav tõendusmaterjal	

<sup>1</sup> Tüved, mille korral MIK väärtused ületavad S/I piiri, esinevad harva või ei ole neist seni teatatud. Samastamise ja seenevastase tundlikkuse teste tuleb kõigil sellistel isolaatidel korrata ning kui tulemus kinnitub, siis saata isolaat referentslaborisse. Kuni puuduvad tõendid kinnitatud isolaatide kliinilisele vastusele, tuleb isolaate, mille MIK väärtus on üle olemasoleva resistentsuse tundlikkuse piiri, käsitleda resistentsetena.

<sup>2</sup> Liigiga mitteseotud tundlikkuse piirid on määratud peamiselt FK/FD andmete põhjal ja need on sõltumatud konkreetse liigi MIK jaotuvusest. Neid võib kasutada ainult mikroorganismidel, millel puuduvad spetsiifilised tundlikkuse piirid.

#### 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 elumuse määra. Vorikonasooli

manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse küllastusannusena 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 amfoteritsiin B-grupis. 84-päevane elumuse näitaja oli vorikonasooligrupis statistiliselt olulisel määral kõrgem kui amfoteritsiin B-grupis, 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 apergilloosiga tüsistunud luuüdi ja parenhümaatoosete organite siirdamise, hematoloogiliste ja muude pahaloomuliste kasvujate ning AIDS-i juhte.

#### Kandideemia mitteneutropeensetel patsientidel

Vorikonasooli tõhusust kandideemia primaarses ravis võrreldes raviskeemiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenset patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandideemiaga, 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 hinnang iga neist ajahetkedest on toodud järgnevas tabelis.

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

#### Tõsised ravimresistentsed *Candida*-infektsioonid

Uuringus osales 55 patsienti tõsise ravimresistentse süsteemse *Candida*-infektsiooniga (kaasa arvatud kandideemia, 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 vereloome tüvirakkude siiriku saajatel, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni

Vorikonasooli võrreldi itrakonasooliga kui esmast profülaktikaravimit avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas allogeense vereloome tüvirakkude siirikut saavaid täiskasvanuid ja noorukeid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni. Ravi edukust defineeriti kui võimet jätkata uuringuravimi profülaktikat 100 päeva pärast vereloome tüvirakkude siiriku saamist (ilma >14-päevase katkestamiseta) ja elumust ilma tõestatud või tõenäolise invasiivse seeninfektsioonita 180 päeva pärast vereloome tüvirakkude siiriku saamist. Modifitseeritud ravikavatsuslikku rühma kuulus 465 allogeense vereloome tüvirakkude siiriku saajat, kellest 45%-l oli äge müeloidne leukeemia. Kõigist patsientidest 58%-l kasutati müeloablatiivsete haiguste raviskeemi. Profülaktikat uuringuravimiga alustati kohe pärast vereloome tüvirakkude siiriku saamist: 224 patsienti said vorikonasooli ja 241 itrakonasooli. Uuringuravimi profülaktika mediaankestus oli modifitseeritud ravikavatsuslikus rühmas vorikonasooli puhul 96 päeva ja itrakonasooli puhul 68 päeva.

Edukusmäärad ja teised sekundaarsed tulemusnäitajad on toodud 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**
Läbinud 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 invasiivne seeninfektsioon	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
100. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Uuringuravimi võtmise ajal tekkis tõestatud või	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

tõenäoline invasiivne seeninfektsioon				
---------------------------------------	--	--	--	--

\* Uuringu esmane tulemusnäitaja

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

Ägeda müeloidse leukeemiaga ja müeloablatiivsete haiguste raviskeeme saanud patsientide 180. päeva invasiivse seeninfektsiooni määra murdepunkt ja uuringu esmane tulemusnäitaja, milleks on edukus 180. päeval, on toodud alljärgnevas tabelis:

### Äge müeloidne leukeemia

Uuringu tulemusnäitaja	Vorikonasool (N = 98)	Itrakonasool (N = 109)	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik
Invasiivse seeninfektsiooni 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

\*\* Mittehalvemust on näidatud 5%-list piiri kasutades

\*\*\* Osakaalude erinevus, 95% usaldusvahemik pärast randomiseerimisele kohandamist

### Müeloablatiivsete haiguste raviskeemid

Uuringu tulemusnäitaja	Vorikonasool (N = 125)	Itrakonasool (N = 143)	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik
Invasiivse seeninfektsiooni 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

\*\* Mittehalvemust on näidatud 5%-list piiri kasutades

\*\*\* Osakaalude erinevus, 95% usaldusvahemik pärast randomiseerimisele kohandamist

### Invasiivsete seeninfektsioonide teisene profülaktika – efektiivsus vereloome tüvirakkude siiriku saajatel, kellel esines eelnevalt tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon

Vorikonasooli uuriti teisese profülaktikaravimina avatud mittevõrdlevas mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud allogeenet vereloome tüvirakkude siirikut saavatel patsientidel, kellel esines eelnevalt tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon. Esmane tulemusnäitaja oli tõestatud või tõenäolise invasiivse seeninfektsiooni esinemissagedus esimese aasta jooksul pärast siiriku saamist. Modifitseeritud ravikavatsuslikku rühma kuulus 40 eelneva invasiivse seeninfektsiooniga patsienti, sealhulgas 31 aspergilloosi, 5 kandidiaasi ja 4 muu invasiivse seeninfektsiooniga patsienti. Modifitseeritud ravikavatsuslikus rühmas oli uuringuravimi profülaktika mediaankestus 95,5 päeva.

Tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon tekkis esimese aasta jooksul pärast siiriku saamist 7,5%-l (3/40) patsientidest, sealhulgas üks kandidateemia, üks skedosporidioos (mõlemad eelneva invasiivse seeninfektsiooni retsidiivid) ja üks sügomükoos. Elumusmäär 180. päeval oli 80,0% (32/40) ja esimese aasta lõpus 70% (28/40).

### Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes vältas vorikonasoolravi 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...< 18 aastat. Ühte uuringusse kaastati 31 patsienti, kellel oli võimalik, tõenäoline või tõestatud invasiivne aspergilloos, kellest 14 tõestatud või tõenäolise



invasiivse aspergilloosiga patsienti kaasati modifitseeritud ravikavatsuslikesse (*modified intent-to-treat*, MITT) efektiivsuse analüüsis. Teise uuringusse kaasati 22 invasiivse kandidiaasiga patsienti, sealhulgas kandideemia ning söögitoru kandidiaas, kes vajadis kas esmast või elupäästvat ravi ning kellest 17 kaasati MITT efektiivsuse analüüsis. Invasiivse aspergilloosiga patsientide üldine ravivastuse määr 6. nädalal oli 64,3% (9/14); 2...< 12-aastaste patsientide üldine ravivastuse määr oli 40% (2/5) ja 12...< 18-aastastel patsientidel 77,8% (7/9). Invasiivse kandidiaasiga, sealhulgas kandideemia, patsientide üldine ravivastuse määr ravi lõpus oli 85,7% (6/7) ja söögitoru kandidiaasiga patsientide üldine ravivastuse määr ravi lõpus oli 70% (7/10). 2...< 12-aastaste üldine ravivastuse määr (invasiivne kandidiaas, sh kandideemia, ja söögitoru kandidiaas kokku) oli 88,9% (8/9) ja 12...< 18-aastastel 62,5% (5/8).

#### QTc intervalli käsitletud kliinilised uuringud

Platseebokontrolliga, randomiseeritud, ühekordse annusega ristuuringus, mille eesmärk oli uurida toimet QTc 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  $\geq 60$  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 suurenemist. Hinnanguliselt suureneb vorikonasooli AUC<sub>T</sub> 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<sub>max</sub>) saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Vorikonasooli absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 96%. Kui vorikonasooli võetakse korduvalt koos rasvarikka toiduga, vähenevad vorikonasooli C<sub>max</sub> ja AUC<sub>T</sub> 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%. Valgest rassist ja jaapanlastest tervete vabatahtlike võrdleval uuringul selgus, et tagasihoidlikel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC $\tau$  keskmiselt 4 korda kõrgem kui nende homosügootsetel intensiivsetest metaboliseerijatest vastanditel. Heterosügootsetel intensiivsetel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC $\tau$  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 eritumise üle otsustamisel eriti kasu.

## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### *Sugu*

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati noortel tervetel naistel vastavalt 83% ja 113% võrra suuremaid C $_{max}$  ja AUC $\tau$  väärtusi kui noortel tervetel meestel (vanuses 18...45 aastat). Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste ja eakate tervete meeste ( $\geq 65$  aastased) C $_{max}$  ja AUC $\tau$  väärtuste vahel.

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

### *Eakad*

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati eakatel tervetel meestel ( $\geq 65$  aastased) vastavalt 61% ja 86% võrra suuremaid C $_{max}$  ja AUC $\tau$  väärtusi kui noortel tervetel meestel (18...45 aastased). Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste ( $\geq 65$  aastased) ja noorte tervete naiste (18...45 aastased) C $_{max}$  ja AUC $\tau$  väärtuste vahel.

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

### *Lapsed*

Soovitatav 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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, väiksemat vorikonasooli ekspositsiooni võrreldes täiskasvanutega täheldati osadel väiksema kehamassiga noorukitel. Tõenäoliselt metaboliseerub vorikonasool nendel isikutel sarnasemalt lastele kui täiskasvanutele. Tuginedes 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 suuremat AUC väärtust kui normaalse maksafunktsiooniga indiviididel. Maksafunktsiooni halvenemine ei mõjutanud valkude seonduvust vorikonasooliga.

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh' B klass) indiviididel, kelle säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli  $AUC_{\tau}$  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 kantserogeensuse 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 väiksemad, kui inimestel tavaliste raviannuste kasutamisel täheldatavad plasmakontsentratsioonid, gestatsiooniperioodi ja sünnitegevuse kestvust ning põhjustas düstookiat koos sellest tuleneva emasrottide suurema suremuse ja järglaste perinataalse elumuse 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 sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Eelgeelistatud maisitärklis  
Naatriumkroskarmelloos  
Povidoon  
Magneesiumstearaat

*Õhuke polümeerikate:*

HPMC2910/Hüpromelloos (E464)  
Laktoosmonohüdraat  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC/PVDC/Al blisterpakendisse ja kartongkarpi.  
*Pakendi suurused:* 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 õhukese polümeerikattega tabletti

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud lapsekindla keeratava korgiga HDPE pudelisse.  
*Pakendi suurused:* 30, 50, 56, 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Voriconazole Sandoz 50 mg: 819813  
Voriconazole Sandoz 200 mg: 819713

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.06.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2020