

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VERRIA 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
VERRIA 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg

Üks tablett sisaldab 50 mg vorikonasooli.
Teadaolevat toimet omav abiaine: 67,8 mg laktoosmonohüdraati.

200 mg

Üks tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.
Teadaolevat toimet omav abiaine: 271,2 mg laktoosmonohüdraati.

INN: *Voriconazolium*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

50 mg

Valged kuni valkjad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga ligikaudu 7,2 mm.

200 mg

Valged kuni valkjad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 15,9 x 8,0 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.
- Kandidateemia 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 eluohtlikud infektsioonid.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kõrge riskiga allogeense vereloome tüvirakkude siirikuga patsientidel.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

VERRIA on saadaval 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tablettidena.

Ravi

Täiskasvanud

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

Täpsemad juhised soovitatavate annuste kohta on toodud alljärgnevas tabelis:

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

*Kehtib samuti patsientide kohta vanuses 15 aastat ja üle selle.

Ravi kestus

Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik, sõltuvalt patsiendi kliinilisest ja mükoloogilisest ravivastusest. Pikaajaline, üle 180 päeva (6 kuu) 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 nii 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 teavet 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:

	<i>Intravenoosne</i>	<i>Suukaudne</i>
<i>Küllastusannus (esimesed 24 tundi)</i>	9 mg/kg iga 12 tunni järel	Ei ole soovitatav
<i>Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)</i>	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.

Soovitav on alustada ravi intravenoosse annustamisskeemiga ning suukaudset annustamist tuleb 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 soovitavad suukaudsed annused põhinevad uuringutel, milles vorikonasooli manustati pulbrina suukaudse suspensiooni valmistamiseks. Suukaudse suspensiooni valmistamiseks kasutatava pulbri ja tablettide bioekvivalentsust lastel ei ole uuritud. Arvestades eeldatavat piiratud seedetrakti läbimise aega lastel võib tablettide imendumine lastel täiskasvanute omast erineda. Seetõttu soovitatakse 2...<12-aastastel lastel kasutada suukaudset suspensiooni preparaati.

Noorukid (12...14-aastased 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, kui algannusena kasutati maksimaalset suukaudset annust 350 mg). Patsiendi ravi talumatuse puhul vähendada annust järk-järgult 1 mg/kg kaupa (või järk-järgult 50 mg kaupa, kui algannusena kasutati maksimaalset suukaudset annust 350 mg).

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 immuunosupressiooni alusel. Ravi võib jätkata kuni 180 päeva pärast siirdamist ainult juhul, kui immuunosupressioon või äratõukereaktsioon püsib (vt lõik 5.1).

Annustamine

Profülaktikaks soovitav annustamisskeem on sama, mis ravi korral vastavates vanuserühmades. 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 (6 kuud) 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 ravi lõpetamist vorikonasooliga 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 langus 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 maksatsirroosiga haigetel (Child-Pugh klassifikatsiooni C klass) ei ole vorikonasooliga uuringuid tehtud.

Vorikonasooli ohutuse kohta patsientidel, kellel esinevad kõrvalekalded maksafunktsioonide näitajates (aspartaataminotransferaasi (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 tõusu vereseerumis ja maksakahjustuse kliinilisi tunnuseid, näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksapuudulikkusega haigetel preparaati kasutada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud. Raske maksakahjustusega haigeid tuleb ravimi toksiliste toimete suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Lapsed

VERRIA 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

VERRIA 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 abiainetete suhtes.

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

Kasutamine koos rifampitsiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja naistepunaga, 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 katseisikutel (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 põhjustada ergotismi (vt lõik 4.5).

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

Vorikonasooli kasutamine koos CYP3A4 substraadi naloksegooliga, sest naloksegooli plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada opioidide ärajätusümptomeid (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos tolvaptaaniga, sest tugevad CYP3A4 inhibiitorid, nagu vorikonasool, suurendavad olulisel määral tolvaptaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos lurasidooniga, sest lurasidooni ekspositsiooni olulise suurenemise tõttu võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed (vt lõik 4.5).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Vorikonasooli väljakirjutamisse patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus teiste asoolrühma preparaatide suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

Süda ja veresooneid

Vorikonasooli kasutamist on seostatud QTc intervalli pikenedamisega. 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 arütmiaaelsed seisundid, nt:

- kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenedamine
- kardiomiopaatia, eriti kaasuva südamepuudulikkuse korral
- siinusbradükardia
- olemasolevad 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). 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 msek) läve (vt lõik 5.1).

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes on vorikonasooli kasutamisel täheldatud tõsist maksakahjustust (sealhulgas kliiniliselt väljendunud hepatiit, kolestaas ja fulminantse kuluga maksapuudulikkus, millega on kaasnenud surmajuhtumeid). Seda eelkõige patsientidel, kellel on olnud tegemist tõsiste põhihaigustega (peamiselt pahaloomulised hematoloogilised haigused). Mõõduva iseloomuga maksakahjustust, mille kliiniliseks väljenduseks on olnud hepatiit ja ikterus, on täheldatud ka patsientidel, kellel muud tuvastatavad riskifaktorid puudusid. Maksafunktsiooni häired on tavaliselt olnud mõõduva iseloomuga, taandarenedes ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

Vorikonasooli ravi saavaid patsiente tuleb hepatotoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel vorikonasooliga 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 kasulikkuse ja 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 vorikonasooliga lõpetada, v.a juhul, kui ravi kasu-riski suhte hindamine õigustab 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, aktiiniline keratoos ning pseudoporfüüria. Kõikidel patsientidel, sealhulgas lastel, soovitatakse ravi ajal vorikonasooliga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada meetmeid, nagu kaitsev riietus ja kõrge kaitsefaktoriga (*sun protection factor*, SPF) päikesekaitsekreem.

- Naha lamerakk-kartsinoom

Teatatud on naha lamerakk-kartsinoomist (*squamous cell carcinoma*, SCC) (sh naha SCC-st *in situ* ehk Bowen'i tõvest) ja mõne patsiendi puhul on sellele eelnenud fototoksiline reaktsioon. Fototoksiliste reaktsioonide esinemisel tuleb otsida mitmekülgset abi ja patsient suunata dermatoloogi juurde. Kaaluda tuleb ravi lõpetamist vorikonasooliga ja teiste seenevastaste ravimite kasutamist. Kui vorikonasooli kasutamist jätkatakse fototoksilisusega seotud kahjustustest hoolimata, siis tuleb süsteemselt ja regulaarselt teha dermatoloogilisi uuringuid, võimaldamaks vähieelsete kahjustuste varajast tuvastamist ja ravimist. Vähieelsete nahakahjustuste või lamerakk-kartsinoomi tuvastamisel tuleb vorikonasooli kasutamise lõpetada (vt pikaajalise ravi lõiku allpool).

- Rasket naha kõrvaltoimed

Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või letaalse lõppega. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi vorikonasooliga katkestada.

Neerupealise seotud kõrvaltoimed

Asoole, sh vorikonasooli manustavatel patsientidel on teatatud pöörduvatest neerupealise puudulikkuse juhtudest. Asoole (nii koos kortikosteroididega kui ka ilma) manustavatel patsientidel on teatatud neerupealise puudulikkusest. Asoole ilma kortikosteroidideta manustavatel patsientidel on neerupealise puudulikkus seotud steroidogeneesi asoolidest põhjustatud otsese inhibeerimisega. Asoole koos kortikosteroididega manustavatel patsientidel võib CYP3A4 inhibiitor vorikonasool inhibeerida nende metabolismi ja põhjustada kortikosteroidide liiasust ja neerupealise supressiooni (vt lõik 4.5). Vorikonasooli koos kortikosteroididega manustavatel patsientidel on teatatud ka Cushingi sündroomist koos sellele järgneva neerupealise puudulikkusega või ilma selleta. 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). Patsiente tuleb juhendada, et Cushingi sündroomi või neerupealise puudulikkuse nähtude ja sümptomite tekkimise korral peab kohe arsti poole pöörduma.

Pikaajaline ravi

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

Naha lamerakk-kartsinoomist (SCC) (sh naha SCC-st *in situ* ehk Bowen'i tõvest) on teatatud seoses vorikonasooli pikaajalise kasutamisega.

Siirdamise läbinud patsientidel on teatatud mitteinfektsioosset periostiidist koos suurenenud fluoriidi- ja aluselise fosfataasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad periostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist vorikonasooliga.

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Teateid on pikaajalistest nägemisega seotud kõrvaltoimetest, sh ähmane nägemine, nägemisnärvipõletik ja papillöödeem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerukahjustuse tekke võimaluse tõttu tuleb haigeid jälgida, sealhulgas kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniini sisaldust.

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 kaheaastastele või vanematele lastele. Lastel täheldati maksaensüümide aktiivsuse tõusu sagedamini (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 kehakaal. Sellisel juhul soovitatakse vorikonasooli manustada intravenoosselt.

• Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed (sh naha lamerakk-kartsinoom)

Fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedus on suurem lastel. Kuna on teatatud naha lamerakk-kartsinoomi esinemise sagenemisest, on selles patsiendirühmas õigustatud rangemate päikesekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused, nagu pigmendilaigud või tederähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline jälgimine ka pärast ravi katkestamist.

Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete korral (hepatotoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sh fototoksilisus ja naha lamerakk-kartsinoom, rasked või pikaajalised nägemishäired ning periostiit) tuleb kaaluda vorikonasooliga ravi lõpetamist ja muude seenevastaste ravimite kasutamist.

Fenütoiin (CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija)

Fenütoiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida fenütoiini plasmasisaldust. 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).

Glasdegiib (CYP3A4 substraat)

Vorikonasooli samaaegsel manustamisel võib eeldada glasdegiibi kontsentratsiooni suurenemist plasmas ja QTc piknemise riski suurenemist (vt lõik 4.5). Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav sageli EKG-d jälgida.

Türosiini kinaasi inhibiitorid (CYP3A4 substraat)

Vorikonasooli samaaegsel manustamisel CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate türosiini kinaasi inhibiitoritega võib eeldada türosiini kinaasi inhibiitori kontsentratsiooni suurenemist plasmas ja kõrvaltoimete riski suurenemist. Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada ja patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Rifabutiin (CYP450 indutseerija)

Rifabutiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida vere vormelementide sisaldust ja rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveiit). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamist tuleks 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 patsiendi kasu/riski suhte hindamine ei õigusta 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. Hetkel 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 pikeneduse, sage jälgimine, sest metadooni kontsentratsioonid suurenesid vorikonasooli samaaegse manustamise järgselt. Vajalikuks võib osutada metadooniannuse vähendamisele (vt lõik 4.5).

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Alfentaniili poolväärtusaeg pikenes neli korda, kui alfentaniili manustati koos vorikonasooliga ning avaldatud sõltumatus uuringus põhjustas vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine fentanüüli keskmise kõveraalse 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 koosmanustamine põhjustas tervetel isikutel vorikonasooli maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja annustamise ajavahemiku kõveraalse pindala (AUC_t) olulist suurenemist. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või manustamissagedust, 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).

Laktoos

VERRIA õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. 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 tableti, see tähendab põhimõtteliselt „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 pärssijad või indutseerijad võivad vastavalt suurendada või vähendada vorikonasooli plasmasisaldust, samuti võib vorikonasool suurendada nende CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmasisaldust, eriti CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ainete korral, sest vorikonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor, siiski on AUC suuremine substraadist (vt tabel allpool).

Ravimi koostoimeuuringute ajal tervetel täiskasvanud meesisikutel (kui ei ole täpsustatud teisiti) kasutati suukaudse vorikonasooli manustamist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas mitme annusena püsikontsentratsiooni saavutamiseni. Need tulemused kehtivad ka teiste populatsioonide ja manustamisteede korral.

Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samal ajal ravimeid, mis pikendavad teadaolevalt 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. Noole suund iga farmakokineetilise parameetri juures põhineb geomeetrilise keskmise 90% usaldusintervallil, kus näitaja jääb vahemikku 80...125% (↔), alla selle (↓) või ületab seda (↑). Tärn (*) viitab mõlemasuunalisele koostoimele. AUC_τ, AUC_t ja AUC_{0-∞} 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 lõpuks need, millel puudub oluline farmakokineetiline koostoime, ent mis võivad antud ravivaldkonnas pakkuda kliinilist huvi.

<i>Ravim [Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad soovitused</i>
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin ja ivabradiin <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib nende ravimite suurenenud plasmasisaldus 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 plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) <i>[CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i> Efavirensi 400 mg üks kord ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas* Efavirens 300 mg üks kord ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*	Efavirensi C_{max} ↑ 38% Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonasooli C_{max} ↓ 61% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 77% Võrdluses efavirensiga 600 mg üks kord ööpäevas, Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17% Võrdluses vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 23% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 7%	Vorikonasooli standardannuste kasutamine koos efavirensi annusega 400 mg üks kord ööpäevas või rohkem on <i>vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3). 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).
Tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin ja dihidroergotamiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt plasmataungaltera alkaloidide sisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust ehk ergotismi.	<i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).
Lurasidoon <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni plasmataungaltera sisaldust.	<i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).
Naloksegool <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmataungaltera sisaldust.	<i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
<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 vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195% Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid.</p> <p>Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas intravenoosse või 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral 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 kõrvaltoimeid (näiteks uveiit).</p>
<p>Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i></p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 93% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p><i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).</p>
<p>Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) <i>[tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i></p> <p>Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↓ 66% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25% Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonasooli C_{max} ↓ 24% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja üle selle) koosmanustamine on <i>vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Naistepuna <i>[CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</i></p> <p>300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p><i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).</p>
<p>Tolvaptaan <i>[CYP3A substraat]</i></p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani plasmasisaldust.</p>	<p><i>Vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).</p>

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Venetoklaks <i>[CYP3A substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust	Vorikonasooli samaaegne manustamine on <i>vastunäidustatud</i> 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 hoolikas jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.
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 kõrvaldaks 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 vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 34% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus saadav kasu ületab võimaliku riski. Soovitatav on fenütoiini plasmasisalduse hoolikas jälgimine. Fenütoiini võib koosmanustada vorikonasooliga, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või suukaudse manustamise korral 200 mg-lt 400 mg-ni kaks korda ööpäevas (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le 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.
Glasdegiib <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt glasdegiibi kontsentratsiooni plasmas ja QTc pikendamise riski.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav sageli EKG-d jälgida (vt lõik 4.4).
Türosiini kinaasi inhibiitorid (nt aksitiniib, bosutiniib, kabosantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsikliib) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritud türosiini kinaasi inhibiitorite kontsentratsiooni plasmas.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada (vt lõik 4.4).

<i>Ravim [Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad soovitused</i>
<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 antikoagulantide annust tuleb vastavalt kohandada.</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 <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p> <p>Midasolaam (0,05 mg/kg i.v. üksikannus)</p> <p>Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus)</p> <p>Teised bensodiasepiinid (nt triasolaam, alprasolaam)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 korda</p> <p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Midasolaami C_{max} ↑ 3,8 korda; Midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 korda</p> <p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikenemist.</p>	<p>Tuleb kaaluda bensodiasepiinide annuse vähendamist.</p>

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Immunosupressandid <i>[CYP3A4 substraadid]</i>		
Siroliimus (2 mg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda	Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on <i>vastunäidustatud</i> (vt lõik 4.3).
Everoliimus <i>[ka P-gp substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse plasmasisaldust.	Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).
Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)	Tsüklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%	Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiinitaset. Tsüklosporiinitaseme tõusu on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiinitaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)	Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_t ↑ 221%	Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimusetaset. Takroliimusetaseme tõusu on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimusetaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Pikatoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i>		
Oksükodoon (10 mg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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.
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 QT-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamine.

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) <i>[CYP2C9 substraadid]</i> Ibuprofeen (400 mg üksikannus) Diklofenak (50 mg üksikannus)	S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20% S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenaki C_{max} ↑ 114% Diklofenaki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamise.
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 muutmise ei ole soovitatav. Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Suukaudsed rasestumisvastased ravimid* <i>[CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor]</i> Noretisteroon/etüüülöstradiool (1 mg/0,035 mg ööpäevas)	Etüüülöstradiooli C_{max} ↑ 36% Etüüülöstradiooli AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterooni C_{max} ↑ 15% Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonasooli C_{max} ↑ 14% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Lühitoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i> Alfentaniil (20 mikrogrammi/kg üksikannus, manustatuna koos naloksooniga) Fentanüül (5 µg/kg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüül) annuse vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Statiinid (nt lovastatiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kui vorikonasooli ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda 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 hüpotüümia.	Soovitav on vere glükoosisalduse 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.

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Teised HIV-proteasid 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-proteasid inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV-proteasid inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (<i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NNRTI-d</i>) (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.	Hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tretinoiin <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada tretinoiini kontsentratsiooni ja kõrvaltoimete (aju pseudotuumor, hüperkaltseemia) tekkeriski.	Vorikonasooliga ravi ajal ja pärast selle lõpetamist on soovitatav tretinoiini annust kohandada.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) <i>[mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor ja 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.
Makroliidantibiootikumid		Annust ei ole vaja kohandada.
Erütromütsiin (1 mg kaks korda ööpäevas) <i>[CYP3A4 inhibiitor]</i>	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	
Asitromütsiin (500 mg üks kord ööpäevas)	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.	
Mükofenoolhape (1 g üksikannus) <i>[UDP-glükuronüül-transferaasi substraat]</i>	Mükofenoolhappe C_{max} ↔ Mükofenoolhappe AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

<i>Ravim</i> <i>[Koostoime mehhanism]</i>	<i>Koostoime</i> <i>Geomeetrilise keskmise muutus</i> <i>(%)</i>	<i>Koosmanustamist puudutavad</i> <i>soovitused</i>
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannus) <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Prednisolooni C _{max} ↑ 11% Prednisolooni AUC _{0-∞} ↑ 34%	Annust ei ole vaja kohandada. 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).
Ranitidiin (150 mg kaks korda ööpäevas) <i>[tõstab mao pH-taset]</i>	Vorikonasooli C _{max} ja AUCτ ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vorikonasooli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid saadaval.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Vorikonasooli 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 vorikonasooliga alati kasutama mõnda efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel vorikonasooliga 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 autojuhtimine või masinatega töötamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Vorikonasooli ohutusandmed täiskasvanute kohta põhinevad enam kui 2000 patsienti (sh 1603 täiskasvanud patsienti kliinilistes uuringutes) ja veel 270 profülaktikauuringutes osalenud täiskasvanud patsienti hõlmaval integreeritud andmebaasil. Tegemist on heterogeense populatsiooniga, hõlmates hematoloogiliste kasvajatega patsiente, söögitoru kandidiaasi ja teiste ravile raskesti alluvate

seeninfektsioonidega HIV positiivseid patsiente, ilma neutropeeniata kulgenud kandidateemiaga või aspergilloosiga patsiente ning terveid vabatahtlikke.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid nägemiskahjustus, pürektsia, lööve, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, peavalu, perifeersed tursed, patoloogilised maksafunktsiooni analüüsid, hingamisraskused ja kõhuvalu.

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

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on ära toodud organsüsteemi klasside alusel kõik kõrvaltoimed, mis on 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 kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed.

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Väga sage</i> $\geq 1/10$	<i>Sage</i> $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	<i>Aeg-ajalt</i> $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	<i>Harv</i> $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	<i>Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)					lamerakk-kartsinoom (sh naha SCC <i>in situ</i> ehk Boweni tõbi)*
Vere ja lümisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luüdihaire, lümfadenopaatia, eosinofiilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidne reaktsioon	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpotüreoidism	hüpertüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeerne turse	hüopglükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Väga sage</i> ≥1/10	<i>Sage</i> ≥1/100 kuni <1/10	<i>Aeg-ajalt</i> ≥1/1000 kuni <1/100	<i>Harv</i> ≥1/10 000 kuni <1/1000	<i>Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
Psühhiaatrilised häired		depression, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, agiteeritus, segasusseisund			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krampid, minestus, treemor, hüpertoonia ³ , paresteesia, unisus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaalsed häired ⁵ , perifeerne neuropaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentsefalopaatia, Guillain-Barre sündroom, nüstagm	
Silma kahjustused	nägemishäired ⁶	reetina verejooks	silmanärvi kahjustus ⁷ , papilli turse ⁸ , okulogüüriline kriis, diploopia, skleriit, blefariit	nägemisnärvi atroofia, sarvkesta läbipaistmatus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			hüpakuusia, peapööritus, tinnitus		
Südame häired		supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia	ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, QTc-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsade de pointes</i> , täielik atrioventrikulaarne 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, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	keiliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Väga sage</i> ≥1/10	<i>Sage</i> ≥1/100 kuni <1/10	<i>Aeg-ajalt</i> ≥1/1000 kuni <1/100	<i>Harv</i> ≥1/10 000 kuni <1/1000	<i>Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
Maksa ja sapiteede häired	kõrvalekalded maksa-funktsiooni analüüsides	ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatiit ¹⁰	maksa-puudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiaas		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, makulo-papuloosne lööve, sügelus, erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁸ , fototoksilisus, purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makulaarne lööve, ekseem	toksiline epidermise nekrolüüs ⁸ , ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ⁸ , angiödeem, aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütematoosne luupus*, teträpid*, lentiigo*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu	artriit		perioostiit*
Neerude ja kuseteede häired		äge neeru-puudulikkus, hematuuria	neerude tubulaarne nekroos, proteiinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürektsia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	reaktsioon süstekohal, gripilaadne haigestumine		
Uuringud		vere kretiniinisalduse suurenemine	vere uureasisalduse suurenemine, vere kolesterooli-salduse 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 esinenud pikaajalist nägemisnärvide neuriiti. 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 kirjeldused

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasooli raviga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silmakahjustus, 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, taandarenesid enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduval manustamisel täheldati nägemishäirete intensiivsuse järk-järgulist vähenemist. Nägemiskahjustused olid oma raskusastmelt üldiselt kerged, põhjustasid harva ravi katkestamist ega olnud seotud pikaajaliste kahjustustega. Nägemiskahjustused võivad olla seotud vorikonasooli suuremate plasmakontsentratsioonidega 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. Nimetatud uuring mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust. 29-päevase raviperioodi vältel ei täheldatud vabatahtlikel elektroretinogrammis täheldatud muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult ravi lõpetamisel vorikonasooliga.

Turuletulekujärgselt on täheldatud pikemaajalisi visuaalseid kõrvaltoimeid (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 (SCARs), nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) (aeg-ajalt), toksiline epidermise nekrolüüs (TEN) (harv), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (harv) ja multiformne erüteem (harv) (vt lõik 4.4).

Kui patsiendil tekib nahalööve, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi vorikonasooliga katkestada. Täheldatud on ka naha valgustundlikkuse reaktsioone, näiteks tedretähnid, lentiigosid ja aktiinkeratoosi, seda eriti pikemaajasel kasutamisel (vt ka lõik 4.4).

Vorikonasooli pikemaajasel kasutamisel on teatatud naha lamerakk-kartsinoomist (sh naha SCC-st *in situ* ehk Bowen'i tõvest), mille mehhanism ei ole teada (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni testid

Transaminaaside aktiivsuse tõusu üldist esinemissagedust > 3x 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 plasmakontsentratsioonide ja/või annustega. Enamikul juhtudest normaliseerusid maksafunktsiooni testid vorikonasooli ravi käigus kas ravimi annust vähendamata või seda vähendades, sealhulgas ravi katkestades.

Raske põhihaigusega patsientidel on ravi ajal vorikonasooliga harva täheldatud tõsist maksatoksilisust. Siia kuuluvad ikterus ning harvadel juhtudel hepatiit ning surmaga lõppenud maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).

Profülaktika

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

Lapsed

Vorikonasooli ohutust uuriti kliinilistes uuringutes 288 lapsel vanuses 2...<12 aastat (169) ja vanuses 12 kuni < 18 aastat (119), kellele manustati vorikonasooli profülaktiliselt (183) ja ravieesmärgil (105). Vorikonasooli ohutust uuriti veel täiendavalt 158 lapsel vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda jälgiti ravimi eriloaga kasutamise programmides (*compassionate use program*). Vorikonasooli üldine ohutusprofiil laste populatsioonis oli sarnane täiskasvanute omaga. Kliinilistes uuringutes teatati aga lastel täiskasvanutega võrreldes kõrvaltoimetena sagedamini maksaensüümide aktiivsuse tõusust (14,2%-l lastest transaminaaside aktiivsuse tõus võrreldes 5,3%-ga täiskasvanutel). Turuletulekujärgsed andmed viitavad, et lastel võib esineda rohkem nahareaktsioone (eriti erüteem), võrreldes täiskasvanutega. Kahekümne kahel 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). Ravimi 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 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 hemodialüüsitav 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 P450 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 P450 ensüümide suhtes teadaolevalt selektiivsem kui erinevate imetajate tsütokroom P450 ensüümisüsteemide suhtes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kümnes 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 ja seda seost ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliinilistest uuringutest pärit andmete farmakokineetilis-farmakodünaamiline analüüs on tuvastanud positiivseid seoseid plasma vorikonasoolisisalduse ja maksatalitluse näitajate kõrvalekalde 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 preparaate suhtes on piiratud.

Vorikonasool on osutunud kliiniliselt efektiivseks (defineeritud täieliku või osalise ravivastusena ravile) 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* ning *C. tropicalis* ja *C. dublinensis*'e mõned tüved, *C. inconspicua*, ja *C. guillermondii*; *Scedosporium* spp., kaasa arvatud *S. apiospermum*, *S. prolificans*, ja *Fusarium* spp.

Teised ravitavad seeninfektsioonid (sageli kas täieliku või osalise ravivastusena) sh *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 kliiniline olulisus ei ole teada.

Murdepunktid

Proovid mükoloogiliseks uurimiseks ja muudeks laboratoorseteks uuringuteks (seroloogilised, patohistoloogilised) tuleb võtta enne ravi alustamist, et isoleerida ja 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 (*minimal inhibitory concentration*, MIC) vähem kui 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 MIC tulemuste tõlgendamisel kasutada Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) MIC piiri kriteeriume.

EUCAST'i murdepunktid

<i>Candida and Aspergillus</i> 'e liigid	MIC 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 MIC väärtused ületavad tundlikkuse/vahepealse tundlikkuse (S/I) piiri, esinevad harva või ei ole neist seni teatatud. Samastamise ja antifungaalse tundlikkuse teste tuleb kõigil sellistel isolaatidel korrata ja kui tulemus kinnitub, siis saata isolaat referentlaborisse. Seni, kuni pole saadud tõestusmaterjali kliinilise ravivastuse kohta kinnitatud isolaatide puhul, mille MIC on kehtivatest resistentuse piiridest suurem, peab teatama neist kui resistentsetest. Alljärgnevalt nimetatud liikidest tingitud infektsioonide korral saavutati 76% kliiniline ravivastus, kui MIC 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 MIC 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 ravivastus.

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosipatsientidel

Vorikonasool avaldab *in vitro* antifungitsiidset toimet *Aspergillus* spp. suhtes. Avatud, randomiseeritud, mitmekeskuselises uuringus 277-I immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse aspergilloosi patsiendil 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. Keskmise vorikonasooli intravenoosse ravi kestus oli 10 päeva (vahemikus 2...85 päeva). Keskmise vorikonasooli suukaudse ravi kestus oli 76 päeva (vahemikus 2...232 päeva) pärast intravenooset ravi.

Rahuldavat üldist ravivastust (haigusnähtude ja radiograafilise/bronhoskoopilise leiu täielik või osaline taandarenemine) täheldati 53% vorikonasooliga ravitud patsientidest võrrelduna 31%-ga võrdlusravimi grupis. 84-päeva elulemuse näitaja oli vorikonasooligrupis statistiliselt olulisel määral

kõrgem kui võrdlusravimi 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 ja kõrge riskiastmega patsientidel, sealhulgas siiratud organi või koe äratõukereaktsiooni ajal esinevate infektsioonide ja eriti ajuinfektsioonide korral (millega tavaliselt kaasneb peaaegu 100%-line suremus).

Uuringud hõlmasid aju-, siinus-, kopsu- ja dissemineerunud aspergilloosiga tüsistunud luuüdi ja parenhümaatoosete organite siirdamise, hematoloogiliste ja muude pahaloomuliste kasvaja ning AIDSi juhte.

Kandideemia mitteneutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli tõhusust kandideemia primaarses ravis võrreldes režiimiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenilist patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandideemiaga, kellest 248-t 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 nakatunud sügavates kudedes 12. nädalal pärast ravi lõppu (*end of therapy*, EOT). Patsiente, kes ei läbinud hindamist 12. nädalal pärast EOT, 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. Edukuseprotsent oli vastavalt 65% ja 71%

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

Ajahetk	Vorikonasool (N=248)	Amfoteritsiin B → flukonasool (N=122)
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 ravimresistentsete *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*-kandidiaasi vormide korral täheldati reageerivust ravile kolmel juhul kolmest *C. krusei*-infektsiooni korral (täelik ravivastus) ja kuuel juhul kaheksast *C. glabrata*-infektsiooni korral (5 täielikku ja üks osaline ravivastus). 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 ravivastusega) ja *S. prolificans*'i poolt tekitatud infektsioonide korral 2 haigel 7-st (mõlemal juhul oli tegemist osalise ravivastusega). Lisaks sellele täheldati ravivastust ühel haigel kolmest, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sealhulgas *Scedosporium* spp. poolt.

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

Enamus patsientidest, kes eelpool mainitud harvaesinevate seeninfektsioonide raviks vorikonasooli said, 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 elulemist 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 ravi kavatsuslikus rühmas vorikonasooli puhul 96 päeva ja itrakonasooli puhul 68 päeva.

Edukusmäärad ja teised sekundaarsed tulemusnäitajad on toodud alljärgnevas tabelis.

<i>Uuringu tulemusnäitajad</i>	<i>Vorikonasool N=224</i>	<i>Itrakonasool N=241</i>	<i>Osakaalude erinevus 95% usaldusvahemik (CI)</i>	<i>P-väärtus</i>
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 tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* 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 95% usaldusvahemik (CI)
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 95% usaldusvahemik (CI)
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 allogeenset 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. Elulemusmäär 180. päeval oli 80,0% (32/40) ja esimese aasta lõpus 70% (28/40).

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes said 705 patsienti vorikonasooliga ravi enam kui 12 nädalat, neist 164 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 kandidateemia ja söögitoru kandidiaas, mis vajab kas esmast või päästvat ravi, ja kellest 17 patsienti kaasati MITT-analüüsidesse. Invasiivse aspergilloosiga patsientidel oli üldise ravivastuse üldine esinemissagedus pärast 6-nädalast ravi 64,3% (9/14), üldise ravivastuse sagedus patsientidel vanuses 2 kuni <12 aastat 40% (2/5) ja patsientidel vanuses 12 kuni <18 aastat 77,8% (7/9). Invasiivse kandidiaasiga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 85,7% (6/7) ja söögitoru kandidiaasiga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 70% (7/10). Ravivastuse üldine esinemissagedus (invasiivse kandidiaasi ja söögitoru kandidiaasi korral) oli lastel vanuses 2 kuni <12 aastat 88,9% (8/9) ja lastel vanuses 12 kuni <18 aastat 62,5% (5/8).

QTc intervalli käsitlenud kliinilised uuringud

Platseebokontrolliga, randomiseeritud, ühekordse annusega ristuuris, 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 ilmnunud 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 hemopoeetilise 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 ligikaudu 2,5 korda, kui vorikonasooli suukaudset annust suurendatakse 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 pärast manustamist. Vorikonasooli absoluutne bioaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 96%. Kui vorikonasooli võetakse korduvalt koos rasvarikka toiduga, vähenevad vorikonasooli C_{max} ja AUC_τ vastavalt 34% ja 24% võrra. Mao pH muutused ei mõjuta vorikonasooli imendumist.

Jaotumine

Vorikonasooli jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on hinnanguliselt 4,6 l/kg, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedesse. Plasmavalkudega seondub ligikaudu 58% vorikonasoolist. Kaheksal ravimi eriloaga kasutamise 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.

Üksikisikute vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on suured.

In vivo uuringud lubavad oletada, et CYP2C19 etendab vorikonasooli metabolismis ülitähtsat osa. Nimetatud ensüümile on iseloomulik geneetiline polümorfism. 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 halvasti metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC_τ keskmiselt 4 korda kõrgem kui nende

homosügootsetel intensiivsetest metaboliseerijatest vastanditel. Heterosügootsetel intensiivsetel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC_T 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 minimaalne, mistõttu see ei mõjuta olulisel määral vorikonasooli üldist efektiivsust.

Eritumine

Vorikonasool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, vaid vähem kui 2% eritub muutumatul kujul uriiniga.

Pärast radioaktiivselt märgistatud vorikonasooli mitmekordset intravenooset manustamist on uriinis sedastatav ligikaudu 80% radioaktiivsusest, pärast mitmekordset suukaudset manustamist aga 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} -i ja AUC_T 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} -i ja AUC_T väärtuste vahel.

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

Eakad

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati eakatel tervetel meestel vastavalt 61% ja 86% võrra kõrgemaid C_{max} -i ja AUC_T 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} -i ja AUC_T väärtuste vahel.

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

Lapsed

Soovitav suukaudne annus lastel ja noorukitel põhineb 112 immuunpuudulikkusega lapsel vanuses 2...<12 aastat ja 26 immuunpuudulikkusega noorukil vanuses 12...<17 aastat läbi viidud farmakokineetilise uuringust saadud andmete populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Kolmes laste farmakokineetilises uuringus hinnati korduva intravenoosse 3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg annuse kaks korda ööpäevas ja korduva suukaudse (kasutades suukaudset suspensiooni pulbrit) 4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg annuse 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. Lastel vahel esines suuremat isikute vahelist varieeruvust võrreldes täiskasvanutega.

Laste ja täiskasvanute farmakokineetiliste andmete võrdlemine näitab, et oodatud üldine ekspositsioon (AUC_T) 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 kehakaalu suuremast suhtest. Siiski võib suukaudne biosaadavus olla malabsorptsiooni ja oma vanuse kohta väga väikese kehakaaluga 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 kehakaaluga 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 (kreatiniini kliirens <20 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega isikutele ei täheldatud vorikonasooli farmakokineetikas märkimisväärseid erinevusi. Ka vorikonasooli seonduvus plasmavalkudega oli erineva raskusastmega neerukahjustuse korral võrdlemisi 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 isikutel. Samas ei mõjutanud maksafunktsiooni langus oluliselt valkude seonduvust vorikonasooliga.

Mitmele ühekordsele suukaudsele annustamisele uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh' B klass) isikutel, kelle säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga isikutel, 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. Üldkasutatavates farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes ei täheldatud inimesele erilist ohtu.

Reproduktiivsetes uuringutes 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 ja põhjustas düstookiat (tõsist sünnitegevuse häiret) koos sellest tuleneva emaste rottide 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 preparaaside kasutamisel täheldatud toimetele. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K30)
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Opadry II valge – 31K58875, mis sisaldab:
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E 464)
Titaandioksiid (E 171)
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Alumiinium blister pappkarbis, mis sisaldab 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg: 934717
200 mg: 934817

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.01.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022