

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 50 mg vorikonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 63 mg laktoosi (monohüdraadina).

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 251 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valged kuni valkjad ümmargused ligikaudu 7,0 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "V50" ja teine külg on tühi.

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valged kuni valkjad ovaalsed ligikaudu 15,6 mm pikkusega ja 7,8 mm laiuselga õhukese polümeerikattega tabletid, tableti ühele küljele on pimetrükk "V200" ja teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Invasiivse aspergilloosi ravi.

Kandideemia ravi mitteneutropeenilistel patsientidel.

Flukonasoolile resistentsete raskete invasiivsete *Candida*-infektsioonide ravi (sealhulgas *C. krusei* poolt põhjustatud infektsioonid).

Scedosporium spp. ja *Fusarium spp.* poolt põhjustatud tõsiste seeninfektsioonide ravi.

Voriconazole Accordi tuleb eelkõige kasutada patsientidel, kellel on progresseeruvad ja eluohtlikud infektsioonid.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kõrge riskiga allogeense vereloome tüvirakkude siirikuga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Vorikonasool võib olla saadaval ka pulbrina infusioonilahuse valmistamiseks, infusioonilahuse pulbri ja lahustina ning suukaudse suspensiooni pulbrina, kuid neid ei ole see kaubanduslik nimetus.

Ravi

Täiskasvanud

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

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

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

Ravi kestus

Ravi kestus peaks olema võimalikult lühike, sõltuvalt patsiendi kliinilisest ja mükoloogilisest ravivastusest. Pikaajaline vorikonasooli kasutamine, rohkem kui 180 päeva jooksul (6 kuud), 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 patsient ei talu ravi nii suure annusega, 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:

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

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

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 seedetraktist läbiminekuaega lapspatsientidel, võib tablettide imendumine lastel täiskasvanute omast erineda. Seetõttu soovitatakse 2...<12-aastastel lastel kasutada suukaudset suspensioonipreparaati.

Noorukid (12...14-aastased ja ≥ 50 kg; 15...17-aastased sõltumata kehakaalust). Vorikonasooli tuleb manustada nagu täiskasvanutele.

Annuse kohandamine [lastel (2...<12-aastased) ja noorukitel, kellel on väike kehakaal (12...14-aastased ja <50 kg)]

Ebapiisava ravivastuse 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

Profülaktikat tuleks alustada siirdamise päeval ning ravimit võib manustada kuni 100 päeva. Profülaktika peab sõltuvalt invasiivse seeninfektsiooni riskist, mis tehakse kindlaks neutropeenias või immunosupressiooni alusel, olema nii lühike kui võimalik. Seda võib jätkata kuni 180 päeva pärast siirdamist ainult juhul, kui immunosupressioon või äratõukereaktsioon püsib (vt lõik 5.1).

Annustamine

Profülaktikaks soovitav annustamisrežiim on sama, mis ravi korral vastavates vanuserühmades. Vt eespool olevaid ravitabeleid.

Profülaktika kestus

Kliinilistes uuringutes ei ole vorikonasooli ohutust ja efektiivsust üle 180 päeva kestva manustamise korral piisavalt hinnatud.

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

Järgnevad juhendid kehtivad mõlemale - ravile ja profülaktikale.

Annuse kohandamine

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

Annuse kohandamine samaaegse manustamise korral

Fenütoiini võib manustada koos vorikonasooliga, kui vorikonasooli säilitusannust on suurendatud 200 mg-lt 400 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 lõigud 4.4 ja 4.5).

Rifabutiini manustamist koos vorikonasooliga tuleb võimalusel vältida. Kui kombinatsioon on väga vajalik, siis vorikonasooli säilitusannust võib suurenda 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 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 oluliselt suukaudselt manustatud vorikonasooli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole vaja mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel vorikonasooli suukaudseid annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Vorikonasooli kliirens hemodialüüsil on 121 ml/min. 4-tunnine 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 maksafunktsiooni näitajates (aspartaattransaminaas [ASAT],alaniintransaminaas [ALAT], aluseline fosfataas [ALP] või üldbilirubiin rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri), on andmed piiratud.

Vorikonasooli kasutamisel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse tõusu vereseerumis ja maksakahjustuse kliinilisi tunnuseid, näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksakahjustusega patsientidel Vorikonasoolikasutada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud. Raske maksakahjustusega patsiente tuleb ravimi toksiliste toimete suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Lapsed

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

Manustamisviis

Voriconazole Accordi 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 abiainete suhtes.

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

Kasutamine koos rifampitsiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja naistepunaga, sest nimetatud ravimid võivad oluliselt vähendada vorikonasooli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli standardannuse kasutamine koos efavirensi annusega 400 mg kord ööpäevas või suurema annusega on vastunäidustatud, sest efavirens vähendab nendes annustes oluliselt vorikonasooli plasmakontsentratsiooni tervetel katseisikutel. Samuti suurendab vorikonasool märkimisväärselt efavirensi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5, väiksemate annuste kohta vt lõik 4.4).

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

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

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

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

Voriconazole Accordi väljakirjutamisel patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma seentevastaste preparaaside suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

Süda ja veresooned

Vorikonasooli kasutamist on seostatud QTc intervalli pikenemisega. Harvadel juhtudel on täheldatud *torsade de pointes*'i tüüpi arütmiaat vorikonasooliga ravitavatel patsientidel, kellel esinesid anamneesis riskitegurid nagu kardiotoksiline kemoterapia, kardiomüopaatia, hüpokaleemia ning samaaegselt teiste ravimite kasutamine, mis võisid kõrvaltoime tekkimisele kaasa aidata. Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esinevad potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid, nt:

- kaasasündinud või omandatud QTc intervalli pikenemine
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse korral
- siinusbradükardia
- sümptomaatilised arütmiaad
- samaaegne teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine.
Enne vorikonasoolravi ja ravi ajal tuleb jälgida ja vajadusel korrigeerida elektrolüütide häired nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.2). Tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus, kus uuriti ühekordsete, rohkem kui 4 korda tavalist annust ületavate

vorikonasooli annuste mõju QTc intervallile, ei pikenenud intervall mitte ühelgi uuritavaal üle potentsiaalselt kliiniliselt olulise (500 msek) läve (vt lõik 5.1).

Hepatotoksilisus

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

Maksafunktsiooni jälgimine

Voriconazole Accord'i saavaid patsiente tuleb maksatoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel Voriconazole Accord'iga ja esimese ravikuu ajal vähemalt kord nädalas peavad kliinilised ravimeetodid hõlmama maksafunktsiooni laboratoorset hindamist (eelkõige ASAT ja ALAT analüüsid). Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik, kuid juhul, kui kasulikkuse ja riski hindamise tulemusel ravi jätkub (vt lõik 4.2), võib jälgimissagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole muutunud.

Kui maksafunktsioonide näitajad oluliselt suurenevad, peab ravi Voriconazole Accord'iga lõpetama, välja arvatud juhul, kui ravi kasu-riski suhte meditsiiniline hindamine õigustab ravi jätkamist patsiendil.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus

Peale selle on Voriconazole Accord'i seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega nagu teditähnid, lentiigod, aktiivne keratoos ja pseudoporfüüria. Kõikidel patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal Voriconazole Accord'iga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada kaitseriietust ja päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF).

- Naha lamerakk-kartsinoom

Teatatud on naha lamerakk-kartsinoomist (sh naha SCC-st in situ ehk Bowen'i tõvest) ja mõne patsiendi puhul on sellele eelnenud fototoksiline reaktsioon. Fototoksiliste reaktsioonide esinemisel on vaja konsulteerida mitme valdkonna spetsialistiga, ravi Voriconazole Accord'iga lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi teiste seenevastaste ravimitega ja suunata patsient dermatoloogi juurde. Kui Voriconazole Accord'i kasutamist jätkatakse, siis tuleb süsteemselt ja regulaarselt teha dermatoloogilisi uuringuid, võimaldamaks vähieelsete kahjustuste varajast tuvastamist ja ravimist. Vähieelsete nahakahjustuste või skvamoomrakulise vähi tuvastamisel tuleb Voriconazole Accord'i kasutamine lõpetada (vt allpool lõiku „Pikaajaline ravi“).

- Rasket nahareaktsioonid

Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (SCARs) Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või letaalse lõppega. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi Voriconazole Accord'iga katkestada.

Neerupealisega 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) rohkem kui 180 päeva jooksul (6 kuud) nõuab riski/kasu suhte hoolikat hindamist ning seetõttu peaksid arstid kaaluma kasutamise piiramist Voriconazole Accord'iga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pikaajalisel ravil Voriconazole Accord'iga on teatatud naha lamerakk-kartsinoomist (sh naha SCC-st in situ ehk Bowen'i tõvest).

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

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

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

Renaalsed kõrvaltoimed

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (näiteks hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon [*haematopoietic stem cell transplantation*]), tuleb ravi ajal Voriconazole Accord'iga hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras võib kaaluda seerumis amülaasi- või lipaasi aktiivsuse jälgimist.

Lapsed

Efektiivsus ja ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Vorikonasool on näidustatud kaheaastastel ja vanematel lastel. 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 kehamass. Sellisel juhul soovitatakse vorikonasooli manustada intravenoosselt.

- Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed (kaasaarvatud naha lamerakk-kartsinoom)

Fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedus on suurem lastel. Kuna on teatatud naha lamerakk-kartsinoomi esinemise sagenemisest, on selles patsiendirühmas õigustatud rangemate päiksekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused, nagu pigmendilaigud või tedretähnid, 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 vorikonasoolravi 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 tuleks 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 pikendamise 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 (tugev CYP450 indutseerija)

Rifabutiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida vere vormelementide sisaldust ja rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveiit). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamist 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. Olemasolevad piiratud andmed ei luba 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 metadooni annuse vähendamine (vt lõik 4.5).

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Alfentaniili poolväärtusaeg pikenes 4 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 pikatoimeliste CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate 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 manustamine põhjustas tervetel isikutel vorikonasooli maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja annustamise ajavahemiku kõveraalse pindala (AUC_T) olulist suurenemist. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi ja 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 tablettis. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on 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 suurenemine 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 isoenüümide poolt metaboliseeritavate ainete (teatud antihistamiinikumid, kinidiin, tsisapriid, pimosiid ja ivabradiin) plasmakontsentratsioonid, on samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt allpool ja lõik 4.3).

Koostoimete tabel

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

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

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
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 pikenedamist ja harvadel juhtudel ka <i>torsades 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).
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) <i>[CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i> Efavirensi 400 mg ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas* Efavirensi 300 mg ööpäevas manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*	Efavirensi C_{max} \uparrow 38% Efavirensi AUC_{τ} \uparrow 44% Vorikonasooli C_{max} \downarrow 61% Vorikonasooli AUC_{τ} \downarrow 77% Võrdluses efavirensiga annuses 600 mg ööpäevas Efavirensi C_{max} \leftrightarrow Efavirensi AUC_{τ} \uparrow 17% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} \uparrow 23% Vorikonasooli AUC_{τ} \downarrow 7%	Vorikonasooli standardannuste ja efavirensi kooskasutamine 400 mg ööpäevas või rohkem on vastunäidustatud (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 ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin ja dihüdroergotamiin) [<i>CYP3A4 substraadid</i>]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt plasmas tungaltera alkaloidide sisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust e ergotismi.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Lurasidoon [<i>CYP3A4 substraat</i>]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni plasmasisaldust	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Naloksegool [<i>CYP3A4 substraat</i>]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmasisaldust	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Rifabutiin [<i>tugev CYP450 indutseerija</i>] 300 mg üks kord ööpäevas 300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg kaks korda ööpäevas)* 300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*	Vorikonasooli C_{max} ↓ 69% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 78% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutiini C_{max} ↑ 195% Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 87%	Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid. 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). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvalnähte (näiteks uveiiti).
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) [<i>tugev CYP450 indutseerija</i>]	Vorikonasooli C_{max} ↓ 93% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) [<i>tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat</i>] Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas) Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*	Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↓ 66% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 82% Ritonaviiri C_{max} ↓ 25% Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonasooli C_{max} ↓ 24% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 39%	Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja üle selle) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). 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>Naistepuna [CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija] 300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: vorikonasooli AUC_{0-∞} ↓ 59%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Tolvaptaan [CYP3A substraat]</p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani plasmasisaldust.</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</p>
<p>Venetoklaks [CYP3A substraat]</p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust.</p>	<p>Vorikonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud ravi alustamisel venetoklaksiga ja annuse tiitrimisfaasis (vt lõik 4.3). Nagu on juhendatud venetoklaksi ravimiteabes, tuleb stabiilse ööpäevase manustamise puhul venetoklaksi annust vähendada, soovitatav on jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.</p>
<p>Flukonasool (200 mg ööpäevas) [CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↑ 57% Vorikonasooli AUC_τ ↑ 79% Flukonasooli C_{max} ei ole kindlaks tehtud Flukonasooli AUC_τ ei ole kindlaks tehtud</p>	<p>Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist.</p>
<p>Fenütoiin/ CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija] 300 mg üks kord ööpäevas 300 mg üks kord ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>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%</p>	<p>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).</p>
<p>Letermoviir [CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija]</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 39% Vorikonasooli AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonasooli C₁₂ ↓ 51%</p>	<p>Kui vorikonasooli ja letermoviiri koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb</p>

		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, kabozantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsükliib) [<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).
Antikoagulandid Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) [<i>CYP2C9 substraat</i>] Teised suukaudsed kumariinid (nt fenprokumoon, atsenokumarool) [<i>CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid</i>]	Protrombiiniaja maksimaalne pikendamine oli ligikaudu kahekordne. Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda võib põhjustada protrombiiniaja pikendamist.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja antikoagulantide annust tuleb vastavalt kohandada.
Ivakaftoor [<i>CYP3A4 substraat</i>]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada ivakaftoori plasmasisaldust ja kõrvaltoimete risk suureneb.	Soovitatav on ivakaftoori annust vähendada.
Bensodiasepiinid [<i>CYP3A4 substraadid</i>] Midasolaam (0,05 mg/kg i.v. üksikannus) Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus) Teised bensodiasepiinid (nt triasolaam, alprasolaam)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami AUC _{0-∞} ↑ 3,7 korda Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami C _{max} ↑ 3,8 korda midasolaami AUC _{0-∞} ↑ 10,3 korda Kuigi kliinilised uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikendamist.	Tuleb kaaluda bensodiasepiinide annuse vähendamist.
Immunosupressandid [<i>CYP3A4 substraadid</i>]		

<p>Siroliimus (2 mg üksikannus)</p> <p>Everoliimus [ka P-gp substraat]</p> <p>Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)</p> <p>Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda</p> <p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse plasmasisaldust.</p> <p>Tsüklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).</p> <p>Vorikonasoolravi 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></p> <p>Vorikonasoolravi 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></p>
<p>Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Oksükodoon (10 mg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda</p>	<p>Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodooni) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutuda opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.</p>
<p>Metadoon (32...100 mg üks kord ööpäevas) [CYP3A4 substraat]</p>	<p>R-metadooni (aktiivne) C_{max} ↑ 31% R-metadooni (aktiivne) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadooni C_{max} ↑ 65% S-metadooni AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Soovitatav on metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QTc-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutuda metadooni annuse vähendamine.</p>

<p>Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) [CYP2C9 substraadid]</p> <p>Ibuprofeen (400 mg üksikannus)</p> <p>Diklofenak (50 mg üksikannus)</p>	<p>S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20%</p> <p>S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diklofenaki C_{max} ↑ 114%</p> <p>Diklofenaki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamise.</p>
<p>Omeprasool (40 mg ööpäevas)* [CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]</p>	<p>Omeprasooli C_{max} ↑ 116%</p> <p>Omeprasooli AUC_{τ} ↑ 280%</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↑ 15%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 41%</p> <p>Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.</p>	<p>Vorikonasooli annuse muutmine ei ole soovitatav.</p> <p>Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.</p>
<p>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid* [CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor]</p> <p>Noretisteroon/etüüülöstradiool (1 mg / 0,035 mg ööpäevas)</p>	<p>Etüüülöstradiooli C_{max} ↑ 36%</p> <p>Etüüülöstradiooli AUC_{τ} ↑ 61%</p> <p>Noretisterooni C_{max} ↑ 15%</p> <p>Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53%</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↑ 14%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Soovitav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.</p>
<p>Lühitoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Alfentaniil (20 mikrogrammi/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga)</p> <p>Fentanüül (5 µg/kg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda</p> <p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Fentanüül $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda</p>	<p>Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüüli) annuse vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sagedane jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.</p>
<p>Statiinid (nt lovastatiin) [CYP3A4 substraadid]</p>	<p>Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.</p>	<p>Kui vorikonasooli ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav kaaluda statiinide annuse vähendamist.</p>
<p>Sulfonüüluuread (nt tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) [CYP2C9 substraadid]</p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hüpotensiooni.</p>	<p>Soovitav on vere glükoosisalduse hoolikas jälgimine. Kaaluda tuleb sulfonüüluureate annuse vähendamist.</p>

Vinka alkaloidid (nt vinkristiin ja vinblastiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka-alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab neurotoksilisust.	Kaaluda tuleb vinka-alkaloidide annuse vähendamist.
Teised HIV-proteaaside inhibiitorid (nt sakvinaaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* [CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et vorikonasool võib pärssida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV-proteaasi inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (<i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> - NNRTI-d) (nt delavirdiin, nevirapiin)* [CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud näitavad, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi; samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tretinoiin [CYP3A4 substraat]	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 vähendada.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) [mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor ja tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 18% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada
Digoksiin (0,25 mg üks kord ööpäevas) [P-gp substraat]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Indinaviir (800 mg kolm korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor ja substraat]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↔ Vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Makroliidantibiootikumid Erütromütsiin (1 mg kaks korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor] Asitromütsiin (500 mg üks kord ööpäevas)	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada

	Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.	
Mükofenoolhape (1 g üksikannus) <i>[UDP-glükuronüültransferaasi substraat]</i>	Mükofenoolhappe C_{max} ↔ Mükofenoolhappe AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannus) <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Prednisolooni C_{max} ↑ 11% Prednisolooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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 AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Flukloksatsilliin <i>[CYP450 indutseerija]</i>	On teatatud vorikonasooli plasmakontsentratsiooni olulisest vähenemisest.	Kui vorikonasooli samaaegset manustamist flukloksatsilliiniga ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse võimalikku vähenemist (nt terapeutilise ravimiseirega); vorikonasooli annust võib olla vaja suurendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vorikonasooli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid saadaval.

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

Voriconazole Accord'i 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 efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel Voriconazole Accord'iga peab rinnaga toitmise lõpetama.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili 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 kandidoosi ja teiste ravile raskesti alluvate seeninfektsioonidega HIV positiivseid patsiente, ilma neutropeeniata kulgenud kandideemiaga 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 võib-olla põhjuslikult seotud, sest enamus uuringuid olid oma iseloomult avatud, ja nende esinemissageduse kategooriad 1873 täiskasvanul raviuuringute (1603) ja profülaktikauuringute (270) koondanalüüsi põhjal.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vorikonasooli saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasoleva te andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					lamerakk-kartsinoom (sh naha SCC in situ ehk Bowenitõbi)*
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luuüdihaire, lümfadenopaatia, eosinofiilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpoteoidism	hüpertüroidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeersed tursed	hüpo-glükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, agiteeritus, segasusseisund			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krambid, 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	nägemiskahjustused ⁶	reetina verejooks	silmanärvi kahjustus ⁷ , papilli ödem ⁸ , okulogüüriline kriis, diploopia, skleriit, blefariit	nägemisnärvi atroofia, sarvkesta läbipaistmatus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			hüpakuusia, peapööritus, tinnitus		

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasoleva te andmete alusel)
Südame häired		supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia	ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsade de pointes</i> , atrioventrikulaarne täielik blokaad, Hiši kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Respiratoorne distress ⁹	äge da respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			
Seedetrakti häired	kõhulahatus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	keiliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		
Maksa ja sapiteede häired	maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded	ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatiit ¹⁰	maksapuudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiias		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve	eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, makulopapuloosne lööve, sügelus, erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom, fototoksilisus, purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makuloosne lööve, ekseem	toksiline epidermolüüs, angioödeem, aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)	naha erütematoosluupus*, tetratähnid*, lentiigod*

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasoleva te andmete alusel)
Lihasskeleti ja sidekoe kahjustused		seljavalu	artriit		periostiit*
Neerude ja kuseteede häired		äge neerupuudulikkus, hematuuria	neerude tubulaarne nekroos, proteiinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	püreksia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	reaktsioon infusioonikohal, gripitaoline haigestumine		
Uuringud		vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere ureasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed.

¹ Sealhulgas febrilne neutropeenia ja neutropeenia.

² Sealhulgas immuunne trombotsütopeeniline purpur.

³ Sealhulgas kuklakangestus ja tetaanid.

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 ravimite põhjustatud maksakahjustus, toksiline hepatiit, maksarakkude kahjustus ja hepatotoksilisus.

¹¹ Sealhulgas periorbitaalne turse, huuleturse ja suuturse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasoolraviga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduvate annuste 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 elektoretinogramm. (Nimetatud uuring mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust). 29-päevase

raviperioodi vältel ei täheldatud vabatahtlikel elektroretinogrammis täheldatud muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult vorikonasoolravi lõpetamisel.

Turuletulekujärgsel on täheldatud pikemaajalisi visuaalseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel väga sageli, kuid kõigil neil olid tõsised põhihaigused 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 epidermolüüs (TEN) (harv), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (harv) ja multiformne erüteem (harv) (vt lõik 4.4).

Kui vorikonasoolravi ajal tekib nahalööve, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi Voriconazole Accord'iga kohe katkestada. Täheldatud on ka naha valgustundlikuse reaktsioone, näiteks tedretähnid, lentiigosid ja aktiinkeratoosi, seda eriti pikemaajasel kasutamisel (vt ka lõik 4.4).

Voriconazole Accord'i pikemaajasel kasutamisel on teatatud ka naha lamerakk-kartsinoomist (sh naha SCC in situ ehk Bowen'i tõbi), mille mehhanism ei ole teada (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni testid

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

Raske põhihaigusega patsientidel on vorikonasoolravi ajal täheldatud tõsist maksatoksilisust, kaasa arvatud ikterust, hepatiiti ja surmani viinud maksapuudulikkust (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 erilooga kasutamise programmides (*compassionate use program*). Vorikonasooli üldine ohutusprofiil laste populatsioonil 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 erilooga 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 papilliõdeem (1). Ravimi turuletulekujärgsel on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 hemodialüüsiv 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 ja tetrasooli derivaadid, ATC kood: J02AC03

Toimemehhanism

Vorikonasool on triasoolide rühma kuuluv seenevastane aine. Vorikonasooli esmaseks toimemehhanismiks on pärssida fungaalse tsütokroom P-450 poolt vahendatud 14 alfa-lanosterooli demetülatiooni, mis kujutab endast hädavajalikku etappi fungaalse ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kuhjumine on vastavuses hilisema ergosteroolisisalduse vähenemisega seeneraku membraanis ning võib olla vastutav vorikonasooli seenevastase toime eest. Vorikonasool on fungaalsete tsütokroom P-450 ensüümide suhtes teadaolevalt selektiivsem kui erinevate imetajate tsütokroom P-450 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 maksafunktsiooni 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 preparaatide 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*, *C. tropicalis* ja *C. dublinensis*'e mõned tüved, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, ja *C. guilliermondii*; *Scedosporium spp.*, kaasa arvatud *S. apiospermum*, *S. prolificans*, ja *Fusarium spp.*

Lisaks eelnimetatule on vorikonasooli edukalt kasutatud (sageli kas täieliku või osalise ravivastusena) veel järgmiste haigustekitajate poolt põhjustatud seeninfektsioonide ravis: *Alternaria spp.*

(üksikjuhtumid), *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoshizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, kaasa arvatud *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporium spp.*, sealhulgas *T. beigelii*.

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 mikrogrammi/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 uuringud, patohistoloogilised uuringud) tuleb võtta enne ravi alustamist, et kindlaks teha infektsiooni tekitaja. Ravi võib alustada enne mükoloogiliste või teiste laboratoorsete uuringute vastuse saabumist, kuid nende selgumisel tuleb infektsioonivastast ravi vajadusel muuta.

Kõige sagedamini inimesel infektsioone põhjustavad liigid on *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ja *C. krusei*, millest enamasti kõigi korral on vorikonasooli minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (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 (ingl *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) MIC piiri kriteeriume.

EUCAST-i MIC piirid

<i>Candida</i> ja <i>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> jaoks 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

<p>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 resistentsuse 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 <i>C. albicans</i>'i, <i>C. dubliniensis</i>'e, <i>C. parapsilosis</i>'e ja <i>C. tropicalis</i>'e metsikut tüüpi populatsioone tundlikeks.</p> <p>² Nende liikide epidemioloogilised piirid (<i>epidemiological cut-off value</i>, ECOFF) on üldiselt suuremad kui <i>C. albicans</i>'i puhul.</p> <p>³ Liikidega mitteseotud piirid on määratud peamiselt farmakokineetika/farmakodünaamika andmete põhjal ja need ei sõltu <i>Candida</i> konkreetsete liikide MIC tulemuste jaotuvusest. Neid kasutatakse ainult nende organismide puhul, mille jaoks spetsiifilised piirid puuduvad.</p> <p>⁴ Tehnilise ebakindluse piir (<i>area of technical uncertainty</i>, ATU) on 2. Väljastage tulemus „R“ koos järgmise kommentaariga: „Mõnes kliinilises olukorras (mitteinvasiivsed infektsioonid) võib vorikonasooli kasutada eeldusel, et tagatud on piisav ekspositsioon.“.</p> <p>⁵ Nende liikide ECOFF-id on üldiselt ühe kahekordse lahjenduse võrra suurem kui <i>A. fumigatus</i>'e korral.</p> <p>⁶ Liigiga mitteseotud piire ei ole määratud.</p>		

Kliiniline kogemus

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

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosiga haigetel

Vorikonasool avaldab *in vitro* antifungitsiidset toimet *Aspergillus spp.* suhtes. Avatud, randomiseeritud, multitsentrilises uuringus 277-l immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse aspergilloosi haigel osutus 12-nädalane ravi vorikonasooliga tõhusamaks kui konventsionaalne ravi amfoteritsiin B-ga, samuti täheldati vorikonasooligrupis kõrgemat elulemuse määra. Vorikonasooli manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse löökannusena 6 mg/kg kohta iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg kohta iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. 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 reageerivust ravile (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 ligemale 100%-line suremus).

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

Kandidateemia mitte-neutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli tõhusust kandidateemia 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 kandidateemiaga, kellest

248 raviti vorikonasooliga. Üheksal isikul vorikonasoolirühmast ja 5 rühmast, kus amfoteritsiin B-le järgnes flukonasool, oli 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 (DRC) uuritavate ravimite suhtes pimemeetodil, kui kõigi infektsiooninähtude ja -sümptomite lahenemist/paranemist koos *Candida* hävitamisega veres ja nakatatud sügavates kudedes 12. nädalal pärast ravi lõppu (EOT). Patsiente, kes ei läbinud hindamist 12. nädalal, hinnati edututeks. Selles analüüsis esines edukas vastus 41% patsientidest mõlemas rühmas.

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

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

<i>Ajahetk</i>	<i>Vorikonasool</i> (N=248)	<i>Amfoteritsiin B</i> → <i>flukonasool</i> (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%)

Masked ravimresistentsed *Candida*-infektsioonid

Uuringus osales 55 patsienti raske ravimresistentse süsteemse *Candida*-infektsiooniga (kaasa arvatud kandidaemia, 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*-kandidaasi vormide korral täheldati reageerivust ravile kolmel juhul kolmest *C. krusei*-infektsiooni korral (täielik reageerivus) ja kuuel juhul kaheksast *C. glabrata*-infektsiooni korral (5 täielikku ja üks osaline reageerivus). Kliiniliselt täheldatud efektiivsust toetasid ka mõningad individuaalse tundlikkuse andmed.

Scedosporium- ja *Fusarium*-infektsioonid

Vorikonasool on osutunud efektiivseks järgmiste harvaesinevate seeninfektsioonide tekitajate suhtes:

Scedosporium spp

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

Fusarium spp

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

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

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

Vorikonasooli võrreldi itrakonasooliga kui esmast profülaktikavahendit avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas täiskasvanuid ja teismelisi allogeense HSCT saajaid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni. Edukust defineeriti kui võimet jätkata uuringuravimi profülaktikalist võtmist 100 päeva pärast HSCT-d (ilma > 14 päevase katkestamiseta) ja elulemust ilma tõestatud või tõenäolise invasiivse seeninfektsiooni olemasoluta 180 päeva pärast HSCT-d. Modifitseeritud ravikavatsuslikku (MITT) rühma kuulus 465 allogeense HSCT saajat, kuhu kuulus 45%-l patsientidest esines äge müeloidne leukeemia. Kõigist patsientidest 58%-l kasutati müeloablatiivsete haiguste raviskeeme. Profülaktikat uuringuravimiga alustati kohe pärast HSCT-d: 224 said vorikonasooli ja 241 said itrakonasooli. Uuringuravimi profülaktika mediaankestus oli MITT rühmas 96 päeva vorikonasooli puhul ja 68 päeva itrakonasooli puhul.

Edukuse määrad ja muud teised tulemusnäitajad on esitatud järgmises tabelis:

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool N = 224	Itrakonasool N = 241	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)	P-väärtus
Edukus 180. päeval*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Edukus 100. päeval	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Tegi läbi vähemalt 100-päevase profülaktika uuringuravimiga	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Elas 180. päeval	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
Tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon uurimuravimi kasutamise ajal	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

** Osakaalude erinevus ja 95% CI ning p-väärtused saadi pärast randomiseerimisega korrigeerimist

Ägeda müeloidse leukeemiaga ja müeloablatiivseid raviskeeme saavate patsientide 180 päeva invasiivse seeninfektsiooni määra murdepunkt ning uuringu esmane tulemusnäitaja, milleks on edukus 180. päeval, on välja toodud allpool olevas tabelis.

Äge müeloidne leukeemia

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool (N = 98)	Itrakonasool (N = 109)	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)
Invasiivse seeninfektsiooni imurdepunkt – 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 ja 95% CI saadi pärast randomiseerimisega korrigeerimist

Müeloablatiivsete haiguste raviskeemid

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool (N = 125)	Itrakonasool (N = 143)	Osakaalude erinevus ja 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 ja 95% CI saadi pärast randomiseerimisega korrigeerimist

Invasiivsete seeninfektsioonide teisene profülaktika – efektiivsus HSCT patsientidel, kellel ei esine eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni

Vorikonasooli uuriti teisese profülaktikavahendina avatud mittevõrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas täiskasvanud allogeense HSCT saajaid, kellel esines tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon. Esmane tulemusnäitaja oli tõestatud ja tõenäolise invasiivse seeninfektsiooni esinemise määr esimesel aastal pärast HSCT-d. MITT rühma kuulus 40 eelnevalt esinenud invasiivse seeninfektsiooniga patsienti, sh 31 aspergilloosi, 5 kandidiaasi ja 4 muu invasiivse seeninfektsiooniga patsienti. Uuringuravimi profülaktika mediaankestus oli MITT rühmas 95,5 päeva.

Tõestatud või tõenäolised invasiivsed seeninfektsioonid tekkisid esimesel aastal pärast HSCT-d 7,5% (3/40) patsientidest, sh üks kandidateemia, üks skedosporidioos (mõlemad olid eelnevalt esinenud invasiivse seeninfektsiooni retsidiivid) ja üks sügomükoos. Elulemusmäär 180. päeval oli 80,0% (32/40) ja 1. aastal 70,0% (28/40).

Ravi kestus

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

Lapsed

Kahes prospektiivses, avatud, mittevõrdlevas, mitmekeskuselises kliinilises uuringus raviti vorikonasooliga 53 last vanuses 2 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 kandidoosiga patsienti, sealhulgas kandidateemia ja söögitoru kandidoosiga, 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 kandidoosiga, sealhulgas kandidateemiaga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 85,7% (6/7) ja söögitoru kandidoosiga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 70% (7/10). Ravivastuse üldine esinemissagedus (invasiivse kandidoosi, sealhulgas kandidateemia, ja söögitoru kandidoosi 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 käsitletud kliinilised uuringud

Platseebokontrolliga, randomiseeritud, ühekordse annusega ristuuringus, mille eesmärk oli uurida toimet QTc intervallile tervetel vabatahtlikel, kasutati kolme vorikonasooli ja ketokonasooli suukaudset annust. Platseebo suhtes kontrollitud keskmine maksimaalne QTc tõus esialgse tasemega võrreldes vorikonasooli annuste 800, 1200 ja 1600 mg järgselt olid vastavalt 5,1, 4,8 ja 8,2 millisekundit ning 7,0 millisekundit ketokonasooli 800 mg annuse järgselt. Mitte ühelgi

patsiendil üheski rühmas ei ilmnenud QTc tõus ≥ 60 millisekundit esialgse väärtusega võrreldes. Ühelgi uuritaval ei ületanud intervall potentsiaalselt kliiniliselt olulist läve 500 millisekundit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Vorikonasooli farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel, spetsiifilistel patsientide gruppidel ja seeninfektsioonidega haigetel. Vorikonasooli suukaudsel manustamisel 14 päeva vältel aspergilloosist ohustatud patsientidele (eelkõige lümfaatilise ja hemopoeetilise koe pahaloomuliste kasvajatega haiged) annuses 200 mg või 300 mg kaks korda päevas 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_T ligikaudu 2,5 korda, kui vorikonasooli suukaudset annust tõstetakse 200 mg-lt kaks korda ööpäevas 300 mg-le kaks korda ööpäevas. 200 mg suukaudne säilitusannus (või 100 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 3 mg/kg kohta. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg kohta. Soovitavate suukaudsete või intravenoossete küllastusannuste kasutamisel saavutatakse plasma püsikontsentratsiooni lähedane vorikonasooli plasmakontsentratsioon juba esimese 24 tunni jooksul. Kui vorikonasooli ei manustata küllastavas annuses, saavutatakse plasma püsikontsentratsioon (vorikonasooli kaks korda ööpäevas manustades) enamikul inimestest kuuendaks ravipäevaks.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eri indiviidide vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on äärmiselt 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%. Kaukaasia rassist ja jaapanlastest tervete vabatahtlike võrdleval uuringul selgus, et tagasihoidlikel metaboliseerijatel on vorikonasooli AUC_T 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 tagasihoidlik, mistõttu see ei mõjuta olulisel määral vorikonasooli üldist efektiivsust.

Eritumine

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

Pärast radioaktiivselt märgistatud vorikonasooli mitmekordset intravenooset manustamist on uriinis sedastatav 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 ja elimineerumise üle otsustamisel eriti kasu.

Farmakokineetika spetsiifilistel patsientide gruppidel

Soolised erinevused

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

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

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

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

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

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh B klass) indiviididel, kelle vorikonasooli säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli AUC_T väärtus võrdlemisi sarnane. Andmed vorikonasooli farmakokineetika kohta tõsise 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 ilmnis 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 emasrottide kõrgema suremuse ja järglaste perinataalse elulemuse määra langusega. Vorikonasooli mõju sünnitegevusele on ilmselt seotud teatud liigispetsiifiliste mehhanismidega, hõlmates östrogeenide sisalduse vähenemist plasmas, ja on sarnane teiste asoolirühma kuuluvate antimükootiliste preparaatide kasutamisel täheldatud toimetele. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega

emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud tärklis
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/alumiinium blisterpakendis või 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti ühekordse annusega PVC/alumiinium blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/835/001-009

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/835/010-018

EU/1/13/835/025-030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. mai 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. veebruar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**
 - Tervishoiutöötaja (THT) küsimuste ja vastuste brošüür fototoksilisuse, naha lamerakk-kartsinoomi ja maksatoksilisuse korral.

- Nõustab THT-d fototoksilisuse, naha lamerakk-kartsinoomi ja maksatoksilisuse ohtude suhtes, mis on seotud vorikonasooli kasutamisega.
 - Annab THT-le asjakohased soovitusel nende ohtude jälgimiseks ja vähendamiseks.
 - Tuletab THT-le meelde THT kontroll-lehe ja patsiendi hoiatuskaardi kasutamist ja seda, kuidas hankida lisakoopiaid.
- THT kontroll-leht fototoksilisuse, naha lamerakk-kartsinoomi ja maksatoksilisuse korral.
 - Tuletab THT-le meelde vorikonasooli kasutamisel teatatud fototoksilisuse, naha naha lamerakk-kartsinoomi ja maksatoksilisusega seotud ohte.
 - Annab THT-le asjakohased soovitusel nende ohtude jälgimiseks ja vähendamiseks.
 - Tuletab THT-le meelde, et ta peab arutama patsiendiga/hooldajaga fototoksilisuse, naha lamerakk-kartsinoomi ja maksatoksilisusega seotud ohte, mida jälgida ning kuidas ja millal otsida viivitamatult abi.
 - Tuletab THT-le meelde, et ta annaks patsiendile patsiendi hoiatuskaardi.
- Patsiendi hoiatuskaart fototoksilisuse ja skvamoosrakulise vähi korral.
 - Tuletab patsiendile meelde fototoksilisuse ja naha lamerakk-kartsinoomiga seotud ohte.
 - Tuletab patsiendile meelde, millal ja kuidas teavitada fototoksilisuse ja nahavähiga seotud nähtudest ning sümptomitest.
 - Tuletab patsiendile meelde, et ta kasutaks fototoksilisuse ja naha lamerakk-kartsinoomi ohtude vähendamiseks vajalikke meetmeid (vältides kokkupuudet otsese päikesevalgusega, kasutades päevituskreemi ja kaitseriietust) ning teavitaks tervishoiutöötajaid, kui tal tekivad olulised nahaprobleemid.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (blisterpakend, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 50 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 õhukese polümeerikattega tabletti
10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10x1 õhukese polümeerikattega tabletti
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/835/001 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/002 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/004 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/005 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/007 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/008 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/009 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/019 10x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/020 14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/021 28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/022 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/023 56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/024 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Voriconazole Accord #50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister (blisterkile, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid (kõik blisterpakendid))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vorikonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (blisterpakend, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 õhukese polümeerikattega tabletti
10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10x1 õhukese polümeerikattega tabletti
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/835/010 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/011 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/012 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/013 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/014 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/015 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/016 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/017 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/018 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/025 10x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/026 14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/027 28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/028 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/029 56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/835/030 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Voriconazole Accord #200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister (blisterkile, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid (kõik blisterpakendid))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vorikonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid Vorikonasool

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Äрге andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Voriconazole Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Voriconazole Accord'i võtmist
3. Kuidas Voriconazole Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Voriconazole Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Voriconazole Accord ja milleks seda kasutatakse

Voriconazole Accord sisaldab toimeainena vorikonasooli. Voriconazole Accord on seenevastane ravim. Ta toimib infektsioone põhjustavate seente hävitamise või nende kasvu peatamise kaudu.

Seda ravimit kasutatakse patsientide (täiskasvanud ja üle 2-aastased lapsed) raviks, kellel on:

- invasiivne aspergilloos (teatud tüüpi seeninfektsioon, mida põhjustab *Aspergillus sp.*);
- kandidoemia (teist tüüpi seeninfektsioon, mida põhjustab *Candida sp.*) mitteneutropeenilistel patsientidel (patsiendid, kelle vere valgeliblede arv ei ole liiga väike);
- tõsised invasiivsed *Candida sp.*-st põhjustatud infektsioonid, mille puhul seen on resistentne flukonasooli suhtes (teine seenevastane ravim);
- tõsised seeninfektsioonid, mida põhjustavad *Scedosporium sp.* või *Fusarium sp.* (kaks erinevat seeneliiki).

Voriconazole Accord'i määratakse halveneva, tõenäoliselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsientidele.

Seeninfektsioonide ennetamine kõrge riskiga vereloome tüvirakkude siiriku saajatel.

Seda ravimit tohib võtta ainult arsti järelevalve all.

2. Mida on vaja teada enne Voriconazole Accord'i võtmist

Äрге võtke Voriconazole Accord'i

- kui olete vorikonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

On väga tähtis, et te informeeriksite oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või taimseid ravimeid.

Järgnevalt mainitud ravimeid ei tohi ravi ajal Voriconazole Accord'iga kasutada:

- Terfenadiin (kasutatakse allergia korral)
- Astemisool (kasutatakse allergia korral)

- Tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide korral)
- Pimosiid (kasutatakse vaimuhaiguste raviks)
- Kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete korral)
- Ivabradin (kasutatakse kroonilise südamepuudulikkuse sümptomite korral)
- Rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
- Efavirens (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem üks kord päevas
- Karbamasepiin (kasutatakse krampide raviks)
- Fenobarbitaal (kasutatakse raske unetuse ja krampide korral)
- Tungaltera alkaloidid (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin; kasutatakse migreeni korral)
- Siroliimus (kasutatakse siirdamise korral)
- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem kaks korda päevas
- Naistepuna (taimne toidulisand)
- Nalokseguol (kasutatakse opioidideks nimetatavate valuvaigistite (nt morfiin, oksükodoon, fentanüül, tramadool, kodeiin) põhjustatud kõhukinnisuse raviks)
- Tolvaptaan (kasutatakse hüponatreemia (veres madal naatriumisisaldus) raviks või neerufunktsiooni halvenemise aeglustamiseks polütsüstiliste neerude sündroomiga patsientidel)
- Lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- Venetoklaks (kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsientidel).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Voriconazole Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega kui:

- teil on esinenud allergilisi reaktsioone teiste asoolide suhtes;
- teil esineb või on varem esinenud maksahaigus. Kui teil on maksahaigus, võib teie arst teile määrata Voriconazole Accord'i väiksema annuse. Teie arst jälgib ravi ajal Voriconazole Accord'iga vereanalüüside abil teie maksafunktsiooni;
- on teada, et teil on kardiomüopaatia, südame rütmihäired, südame löögisageduse aeglustumine või elektrokardiogrammi (EKG) häire, mida nimetatakse pika QTc sündroomiks.

Ravi ajal teil tuleb vältida igasugust kokkupuudet päikesevalgusega. Tähtis on katta päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF), sest esineda võib naha suurenenud tundlikkust päikese ultraviolettkiirte suhtes. Need ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele.

Ravi ajal Voriconazole Accord'iga:

- teatage oma arstile kohe, kui teil tekib päikesepõletus, raske nahalööve või villid.

Kui teil tekib ülalkirjeldatud nahakahjustus, siis võib arst suunata teid nahaarsti juurde, kes pärast konsultatsiooni võib otsustada regulaarse nahaarsti külastamise vajalikkuse. Pikaajalisel Voriconazole Accord'i kasutamisel on väike oht nahavähi tekkimiseks.

Kui teil tekivad neerupealise puudulikkuse (neerupealis ei tooda piisavas koguses teatud steroidhormoone, nt kortisooli) nähud, mis võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu krooniline või pikaajaline väsimus, lihase nõrkus, söögiisu kadumine, kehakaalu vähenemine, kõhuvalu, teatage oma arstile.

Teatage oma arstile, kui teil tekivad Cushingi sündroomi (teie organism toodab liiga palju kortisooliks nimetatavat hormooni) nähud, mis võivad kaasa tuua sellised sümptomid nagu kehakaalu suurenemine; rasvkoega kogunemine õlgade vahele; näo ümardumine (kuunägu); naha tumenemine kõhul, reitel rindadel ja käsivartel; naha õhenemine; kergesti tekkivad verevalumid; veresuhkru sisalduse suurenemine; liigne karvakasv; liigihigistamine.

Teie arst jälgib vereanalüüside abil teie maksa- ja neerutalitlust.

Lapsed ja noorukid

Voriconazole Accord'i ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Voriconazole Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Mõned ravimid võivad Voriconazole Accord'iga samaaegsel kasutamisel mõjutada Voriconazole Accordi toimet või võib Voriconazole Accord mõjutada nende toimet.

Rääkige sellest oma arstile kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi Voriconazole Accord'iga tuleb võimalusel vältida:

- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 100 mg ja enam kaks korda päevas.
- Glasdegiib (kasutatakse vähi raviks) – kui peate kasutama mõlemat ravimit, jälgib arst sageli teie südamerütmi.

Rääkige sellest oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi Voriconazole Accord'iga tuleb võimalusel vältida ja vajalik võib olla vorikonasooli annuse kohandamine:

- Rifabutiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks). Kui teid juba ravitakse rifabutiiniga, tuleb jälgida teie vere vormelementide sisaldust ja rifabutiini võimalikke kõrvaltoimeid.
- Fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks). Kui teid juba ravitakse fenütoiiniga tuleb fenütoiini sisaldust teie veres ravi ajal Voriconazole Accord'iga jälgida ja annust vajaduse korral kohandada.

Rääkige sellest oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest vajalik võib olla annuse kohandamine või jälgimine, et veenduda nende ravimite ja/või Voriconazole Accord'i soovitud toimes:

- Varfariin ja muud antikoagulandid (nt fenprokumoon, atsenokumarool, mida kasutatakse vere hüübimise aeglustamiseks)
- Tsüklosporiin (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Takroliimus (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Sulfonüüluuread (st tolbutamiid, glipisiid ja glüburiid) (kasutatakse diabeedi puhul)
- Statiinid (st atorvastatiin, simvastatiin) (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks)
- Bensodiasepiinid (st midasolaam, triasolaam) (kasutatakse raske unetuse ja stressi puhul)
- Omeprasool (kasutatakse haavandite raviks)
- Suukaudsed rasestumisvastased ravimid (kui võtate Voriconazole Accord'i suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal, võivad tekkida kõrvaltoimed nagu iiveldus ja menstruaalhäired)
- Igihali alkaloidid (st vinkristiin ja vinblastiin) (kasutatakse vähi raviks)
- Türosiini kinaasi inhibiitorid (nt aksitiniib, bosutiniib, kabozantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsükliib) (kasutatakse vähi raviks)
- Tretinoiin (kasutatakse leukeemia raviks)
- Indinaviir ja teised HIV proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV raviks)
- Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (st efavirens, delavirdiin, nevirapiin) (kasutatakse HIV raviks) (efavirensi mõningaid annuseid EI TOHI võtta samaaegselt koos Voriconazole Accord'iga)
- Metadoon (kasutatakse heroiniisõltuvuse raviks)
- Alfentaniil ja fentanüül ja teised lühikese toimeajaga opiaadid nagu sufentaniil (valuvaigistid kirurgiliste protseduuride jaoks)
- Oksükodoon ja teised pikatoimelised opiaadid, nagu hüdrokodoon (kasutatakse mõõduka kuni raske valu korral)
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (näiteks ibuprofeen, diklofenak) (kasutatakse valu ja põletiku raviks)
- Flukonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
- Everoliimus (kasutatakse kaugelearenenud neerukasvaja raviks ja transplantatsioonipatsientidel)
- Letermoviir (kasutatakse tsütomegaloviiruse nakkuse ennetamiseks pärast luuüdi siirdamist)
- Ivakaftoor kasutatakse tsüstilise fibroosi raviks
- Flukloksatsilliin (antibiootikum, mida kasutatakse bakterinfektsioonide vastu).

Rasedus ja imetamine

Voriconazole Accord'i ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul, kui arst on niimoodi määranud. Fertiilses eas naised peavad kasutama toimivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Informeerige viivitamatult arsti, kui te jääte Voriconazole Accord'i võtmise ajal rasedaks.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Voriconazole Accord võib põhjustada nägemise ähmastumist või ebamugavat valgustundlikkust. Nende sümptomite esinemisel hoiduge autojuhtimisest ja masinate või tööriistadega töötamisest. Kui teil tekivad mainitud sümptomid, informeerige oma arsti.

Voriconazole Accord sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne Voriconazole Accord'i võtmist nõu oma arstiga.

Voriconazole Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 50 mg tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 200 mg tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Voriconazole Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Arst määrab teie annuse vastavalt teie kehakaalule ja infektsiooni tüübile.

Soovitav annus täiskasvanutele (kaasa arvatud eakad patsiendid) on järgmine:

	Tabletid	
	Patsiendid kehakaaluga 40 kg ja rohkem	Patsiendid kehakaaluga alla 40 kg
Annus esimese 24 tunni jooksul (algannus)	400 mg iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)	200 mg iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)
Annus pärast esimest 24 tundi (säilitusannus)	200 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas

Sõltuvalt teie reageerimisest ravile võib arst suurendada teie annust 300 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Arst võib otsustada teie annust vähendada, kui teil on kerge kuni mõõdukas maksatsirroos.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitav annus lastele ja noorukitele on järgmine:

	Tabletid
--	----------

	Lapsed vanuses 2 kuni 12 aastat ja noorukid vanuses 12...14 aastat kehakaaluga vähem kui 50 kg	Noorukid vanuses 12...14 aastat kehakaaluga 50 kg või rohkem; ja noorukid vanemad kui 14 aastat
Annus esimese 24 tunni jooksul (algannus)	Teie ravi algab infusioonina	400 mg iga 12 tunni järel esimese 24 tunni jooksul
Annus pärast esimest 24 tundi (säilitusannus)	9 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalne annus 350 mg kaks korda ööpäevas)	200 mg kaks korda ööpäevas

Sõltuvalt teie ravivastusest võib teie arst suurendada ja vähendada ööpäevast annust.

Tablette tohib lapsele anda ainult juhul, kui laps on võimeline tablette neelama.

Tablett tuleb sisse võtta vähemalt üks tund enne või üks tund pärast sööki. Tablett tuleb neelata tervelt koos veega.

Kui teie või teie laps võtate Voriconazole Accord'i seeninfektsioonide vältimise eesmärgil, võib arst lõpetada Voriconazole Accord'i kasutamise, kui teil või teie lapsel tekivad raviga seotud kõrvaltoimed.

Kui te võtate Voriconazole Accord'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtate rohkem tablette, kui määratud (või keegi teine võtab teie tablette), peate viivitamatult otsima arstiabi või pöörduma lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke Voriconazole Accord'i tablettide karp endaga kaasa. Kui te võtate Voriconazole Accord'i rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida ebaharilik talumatus valguse suhtes.

Kui te unustate Voriconazole Accord'i võtta

Voriconazole Accord'i tablette tuleb võtta regulaarselt iga päev samal kellaaajal. Kui unustate ühe annuse võtmata, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Voriconazole Accord'i võtmise

On näidatud, et kõigi annuste võtmine õigel ajal võib oluliselt suurendada ravimi efektiivsust. Seetõttu, kuni arst ei soovita teil ravi katkestada, tuleb jätkata Voriconazole Accord'i võtmist õigetel aegadel, nagu ülal kirjeldatud.

Voriconazole Accord'i võtmist tuleb jätkata, kuni arst käsib ravimi võtmise lõpetada. Ärge lõpetage ravi liiga vara, sest infektsioon ei pruugi olla möödunud. Nõrgenenud immuunsüsteemiga või raskete infektsioonidega patsientidel võib osutada vajalikuks pikaajaline ravi, et vältida infektsiooni taastumist.

Kui arst otsustab ravi Voriconazole Accord'iga lõpetada, ei tohiks teil tekkida mingeid kõrvalnähte.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on tõenäoliselt kerged ja ajutise iseloomuga. Mõned kõrvaltoimed võivad siiski olla rasked ja vajada arstiabi.

Tõsised kõrvaltoimed – lõpetage Voriconazole Accord'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole

- Lööve
- Kollatõbi, muutused maksafunktsiooni peegeldavates vereanalüüsides
- Pankreatiit

Teised kõrvaltoimed

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Nägemiskahjustused (nägemishäired, sealhulgas nägemise hägustumine, muutused värvide nägemises, valguse ebanormaalne talumatus, värvipimedus, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, kõikuv nägemine, sädemete nägemine, aura nägemine, nägemisteravuse vähenemine, nägemise erendus, tavalise vaatevälja osaline kadumine, laigud silmade ees)
- Palavik
- Lööve
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- Peavalu
- Jäsemete tursed
- Kõhuvalu
- Hingamisraskused
- Maksaensüümide tasemete tõus

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- Ninakõrvalkoobaste põletik, igemepõletik külmavärinad, nõrkus
- Teatud tüüpi punaste (mõnikord seoses immuunsusega) ja/või valgete vererakkude (mõnikord koos palavikuga) arvu vähenemine, sealhulgas raskekujuline, vere hüübimist soodustavate vererakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu vähenemine
- Vere suhkru-, kaaliumi- ja naatriumisalduse vähenemine
- Ärevus, depressioon, segasus, ärritus, unetus, hallutsinatsioonid
- Krambid, värisemine või tahtmatud lihasliigutused, surin või ebanormaalsed nahaaistingud, lihastoonuse tõus, unisus, pearinglus
- Silma verejooks
- Südame rütmihäired, sh väga kiire pulss, väga aeglane pulss, minestamine, madal vererõhk, veenipõletik (võib olla seotud trombid moodustumisega)
- Äge hingamisraskus, valu rinnus, näo (suu, huulte ja silmaümbruse) turse, vedeliku kogunemine kopsudesse
- Kõhukinnisus, seedehäired, huulte põletik
- Kollatõbi, maksapõletik ja maksakahjustus
- Nahalööve, mis võib põhjustada tõsist villide ja naha koorumist, mida iseloomustab väikeste liitunud muhkudega lamedad punetavad nahapiirkonna, nahapunetus
- Kihelus
- Juuste kaotus
- Seljavalu
- Neerupuudulikkus, verikusesus, muutused neerufunktsiooni peegeldavates vereanalüüsides

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- Gripitaolised sümptomid, seedetrakti ärritus ja põletik, seedetrakti põletik, mis põhjustab antibiootikumidega seotud kõhulahtisust, lümfisoonete põletikku
- Kõhu siseseina ja kõhuõõne elundeid katva õhukese koe põletik
- Lümfisõlmede suurenemine (mõnikord valulik), luuüdihäire, suurenenud eosinofiilide arv
- Neerupealiste funktsiooni pärssimine, kilpnäärme alatalitus

- Ajufunktsiooni häired, Parkinsoni tõvele omased sümptomid, närvikahjustus, mis põhjustab käte või jalgade tuimust, valu, torkimis- või põletustunnet
- Tasakaalu- ja koordinatsioonihäired
- Ajuturse
- Kahelinägemine, rasked silmahaigused, sh silmade ning silmalaugude valu ja põletik, ebataavalised silmaliigutused, nägemisnärv kahjustus, mis põhjustab nägemiskahjustust, pimetähni turse
- Puuetundlikkuse vähenemine
- Maitsetundlikkuse häired
- Kuulmislangus, helin kõrvus, peapööritus
- Teatud siseelundite, nagu kõhunäärme ja kaksteistsõrmiksool, põletik, keele tursumine ja põletik
- Maksa suurenemine, maksapuudulikkus, sapipõie häired, sapikivid
- Liigesepõletik, nahaaluste veenide põletik (mis võib olla seotud trombi moodustumisega)
- Neerupõletik, valkude esinemine uriinis, neerukahjustus
- Väga kiire pulss või südamelöökide vahelejätmine, mõnikord ebakorrapäraste elektriliste impulssidega
- Häired elektrokardiogrammis (EKG)
- Vere suurenenud kolesteroolisisaldus, vere suurenenud ureasisaldus
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh eluohtlik nahaseisund, mis põhjustab eriti suu nahal ja limaskestadel valulikke vilde ja haavandeid, nahapõletik, nõgestõbi, päikesepõletus või raske nahareaktsioon pärast valguse või päikese käes viibimist, nahapunetus ja -ärritus, naha värvumine punaseks või lillaks, mida võib põhjustada vereliistakute väike arv, ekseem
- Infusioonikoha reaktsioon
- Allergiline reaktsioon või liiga tugev immuunvastus

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1 000-st

- Kilpnäärme ületalitlus
- Ajufunktsiooni halvenemine, mis on maksahaiguse raske tüsistus
- Nägemisnärv enamiku kiudude kaotus, silma sarvkesta hägustumine, silmade tahtmatud liigutused
- Villiline valgustundlikkus
- Häire, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab perifeerse närvisüsteemi teatud osa
- Südame rütmihäired või juhteteede häired (mõnikord eluohtlikud)
- Eluohtlik allergiline reaktsioon
- Verehüübimishäired
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh naha, nahaaluskoos, limaskestade ja limaskestaaluste kudede kiirelt tekkiv turse (ödeem), sügelevad või valusad paksud, punased nahalaigud koos hõbedase nahaketendusega, naha ja limaskestade ärritus, eluohtlik nahareaktsioon, mis põhjustab naha väliskihi koorumist suurte laikudena alumistest nahakihtidest
- Väikesed kuivad ketendavad nahalaigud, mõnikord paksenenud, oga- või sarvekujulise osaga

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- Tedretähnid ja pigmendilaigud

Muud olulised kõrvaltoimed, mille sagedus on teadmata, kuid millest tuleks kohe arstile teatada:

- Nahavähk
- Luud ümbritseva koe põletik
- Punased, ketendavad laigud või ringikujulised nahakahjustused, mis võivad olla naha erütematoosseks luupuseks nimetatava autoimmuunse haiguse haigusnäht

On teada, et Voriconazole Accord mõjutab maksa ja neere, seetõttu peab arst maksa ja neerude funktsioone vereanalüüside abil jälgima. Teatage arstile, kui teil esineb kõhuvalu või väljaheite konsistents on muutunud.

Voriconazole Accord'i pikemaajasel kasutamisel on patsientidel teatatud nahavähist.

Päikesepõletus või raske nahareaktsioon, mis tekkis pärast kokkupuudet valguse või päiksega, esines

sagedamini lastel. Kui teil või teie lapsel tekivad nahakahjustused, võib arst suunata teid nahaarsti juurde, kes võib pärast konsulteerimist otsustada, et on oluline teid või teie last regulaarselt kontrollida. Lastel esines sagedamini ka maksaensüümide tasemete tõusu.

Kui mõni kõrvaltoimetest püsib või põhjustab ebamugavust, informeerige oma arsti.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Voriconazole Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Voriconazole Accord sisaldab

- Toimeaine on vorikonasool. Üks tablett sisaldab kas 50 mg vorikonasooli (Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid) või 200 mg vorikonasooli (Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid).
- Teised koostisosad tableti sisus on laktoosmonohüdraat, eelželatiniseeritud tärklis, naatriumkroskarmelloos, povidoon ja magneesiumstearaat ning tableti kilekatte moodustavad hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat ja triatsetiin (vt lõik 2, Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi ja naatriumi).

Kuidas Voriconazole Accord välja näeb ja pakendi sisu

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ümmargused ligikaudu 7,0 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, tableti ühel küljel on pimetrükk "V50" ja teine külj on tühi.

Voriconazole Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ovaalsed ligikaudu 15,6 mm pikkusega ja 7,8 mm laiusega õhukese polümeerikattega tabletid, tableti ühel küljel on pimetrükk "V200" ja teine külj on tühi.

Voriconazole Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakenditena, mis sisaldavad 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 tabletti või 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti ühekordse annusega PVC/alumiinium blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.