

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Hikma, 200 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg vorikonasooli.

Pärast lahustamist sisaldab iga milliliiter 10 mg vorikonasooli. Pärast lahustamist on vajalik edasine lahjendamine enne manustamist.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 217,6 mg naatriumi.

Üks viaal sisaldab 3200 mg tsüklodekstriini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber (infusiooni pulber)

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pätsike.

Manustamiskõlbliku lahuse pH on 4,0 kuni 7,0.

Osmolaalsus: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kõrge riskiga allogeense hematopoeetiliste tüvirakkude siirikuga (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Vorikonasooli infusioonilahuse soovitatav manustamiskiirus on maksimaalselt 3 mg/kg tunnis, manustatuna 1...3 tunni vältel.

Ravi

Täiskasvanud

Voriconazole Hikma 200 mg infusioonilahuse pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks. Saadaval on vorikonasooli suukaudsed ravimvormid teiste tootjate poolt.

Ravi alustatakse kas intravenoosse või suukaudse vorikonasooli küllastusannusega, et saavutada juba esimesel ravipäeval plasma püsikontsentratsiooni staadiumile lähedane vorikonasooli kontsentratsioon veres. Arvestades preparaadi kõrget biosaadavaust (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*	
		<i>Patsiendid kehakaaluga 40 kg ja rohkem**</i>	<i>Patsiendid kehakaaluga alla 40 kg**</i>
Küllastusannus (esimesed 24 tundi)	6 mg/kg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel
Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)	4 mg/kg kaks korda ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas

* Saadaval on vorikonasooli suukaudsed ravimvormid teiste tootjate poolt

** See kehtib ka 15-aastaste ja vanemate patsientide kohta.

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)

Juhul, kui patsient ei talu intravenoosset ravi annuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas, vähendatakse annust 3 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas.

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

Juhul, kui patsient ei talu ravi nii suure annusega, vähendatakse suukaudset annust 50 mg kaupa kuni säilitusannuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (või 100 mg kaks korda ööpäevas alla 40 kg kaaluvatel patsientidel).

Profülaktiline kasutamine, vt allpool.

Kasutamine lastel (2...<12-aastased) ja väikese kehakaaluga noorukitel (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 (esimesed 24 tundi)	9 mg/kg iga 12 tunni järel	Ei ole soovitatav
Säilitusannus	8 mg/kg kaks korda ööpäevas	9 mg/kg kaks korda ööpäevas

(pärast esimest 24 tundi)		(maksimaalne annus 350 mg kaks korda ööpäevas)
---------------------------	--	--

* Saadaval on vorikonasooli suukaudsed ravimvormid teiste tootjate poolt

Märkus: Põhineb populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil 112-l immuunpuudulikkusega lapsel vanuses 2...<12 aastat ja 26-l 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 ekspositsioon vorikonasoolile ligikaudu 2 korda suurem kui suukaudse annuse 9 mg/kg puhul.

Kõik teised 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 intravenooset annust tõsta järk-järgult 1 mg/kg kaupa. Patsiendil ravi talumatuse puhul vähendada intravenooset annust järk-järgult 1 mg/kg kaupa.

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 siirik-peremehe-vastu haigus (graft versus host disease, GvHD) püsib (vt lõik 5.1).

Annustamine

Profülaktikaks soovitatav annustamisrežiim on sama, mis 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 toime puudumisel või raviga seotud kõrvaltoimete korral soovitatav. 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

Kui vorikonasooli säilitusannust tõstetakse intravenoosel manustamisel 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas, võib jätkata rifabutiini või fenütoiini kasutamist koos vorikonasooliga (vt ka 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

Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) võib organismis kuhjuda intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD. Nimetatud patsientidel tuleks kasutada vorikonasooli suukaudset ravimvormi, välja arvatud juhul kui intravenoossest manustamisest saadav potentsiaalne kasu kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud. Viimasel juhul tuleb hoolikalt jälgida seerumi kreatiniinisaldust ja selle suurenemisel tuleb tõsiselt kaaluda suukaudsele manustamisele ülemineku vajadust (vt lõik 5.2).

Vorikonasool on hemodialüüsiv kliirensiga 121 ml/min. 4-tunnine hemodialüüs ei eemalda verest nii palju vorikonasooli, mis nõuaks annuse kohandamist.

Intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD on hemodialüüsiv kliirensiga 55 ml/min.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh A ja B) on soovitatav kasutada vorikonasooli standardseid küllastusannuseid, ent säilitusannust vähendada poole võrra (vt lõik 5.2).

Raske kroonilise maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh C) 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 vähe andmeid.

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

Lapsed

Vorikonasooli kasutamise ohutus ja efektiivsus 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

Enne intravenoosset manustamist tuleb Voriconazole Hikma infusioonilahuse pulber süstevees lahustada ja täiendavalt lahjendada (vt lõik 6.6). Ei tohi manustada boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Vorikonasooli koosmanustamine on vastunäidustatud ravimitega, mis sõltuvad suuresti CYP3A4 metabolismist ja mille kõrgemad plasmakontsentratsioonid on seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega (vt lõik 4.5):

- terfenadiin, astemisool;
- tsisapriid;
- pimosiid, lurasidoon;
- kinidiin;
- ivabradiin;

- tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin);
- siroliimus;
- naloksegool;
- tolvaptaan;
- finerenoon;
- venetoklaks: koosmanustamine venetoklaksi ravi alustamisel ja venetoklaksi annuse tiitrimisfaasis on vastunäidustatud.

Vorikonasooli koosmanustamine on vastunäidustatud ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 ja oluliselt vähendavad vorikonasooli plasmakontsentratsiooni:

Koosmanustamine rifampitsiini, karbamasepiini ja pikatoimeliste barbituraatidega, sh fenobarbitaali ja naistepunaga (vt lõik 4.5).

- efavirens:
vorikonasooli standardannuse koosmanustamine efavirensi annusega 400 mg üks kord ööpäevas või suurema annusega on vastunäidustatud (vt lõik 4.5). Lisainformatsiooni vorikonasooli ja efavirensi väiksemate annuste koosmanustamise kohta vt lõik 4.4.

- ritonaviir:
koosmanustamine suure annuse ritonaviiriga (400 mg ja üle selle kaks korda ööpäevas) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5). Lisainformatsiooni ritonaviiri väiksemate annuste koosmanustamise kohta vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Voriconazole Hikma väljakirjutamisse patsientidele, kellel on ülitundlikkus teiste asoolrühma seentevastaste preparaatide suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Ravi kestus

Ravi kestus intravenoosse ravimvormiga ei tohi ületada 6 kuud (vt lõik 5.3).

Kardiovaskulaarsed häired

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 arütmiaaelsed seisundid, nt:

- kaasasündinud või omandatud QTc intervalli pikenemine
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse korral
- siinusbradükardia
- sümptomaatilised arütmiaad
- teadaolevalt QTc intervalli pikendavate ravimite samaaegne 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 msec) läve (vt lõik 5.1).

Intravenoosse infusiooniga seonduvad reaktsioonid

Vorikonasooli intravenoosse ravimvormi manustamisel on täheldatud intravenoosse infundeerimisega seonduvaid reaktsioone, eelkõige kuumatunnet ja iiveldust. Sõltuvalt nende reaktsioonide

raskusastmest võib vahel osutada vajalikuks intravenoosse manustamise katkestamine (vt lõik 4.8).

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes on vorikonasooli kasutamisel täheldatud tõsist maksakahjustust (sh kliiniliselt väljendunud hepatiiti, kolestaasi ja fulminantse kuluga maksapuudulikkust, millega on kaasnenud surmajuhtumeid). Seda eelkõige patsientidel, kellel on olnud tegemist tõsiste põhihaigustega (eelkõige pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega). 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, taandarenedes ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

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

Kui maksafunktsiooni näitajad oluliselt suurenevad, peab ravi Voriconazole Hikma'ga lõpetama, välja arvatud juhul kui ravi kasu-riski meditsiiniline hindamine õigustab ravi jätkamist sellel patsiendil.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus

Peale selle on Voriconazole Hikma-i seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega nagu tedretähnid, lentiigod ja aktiivne keratoos, ja pseudoporfüüriaga. Fotosensibiliseerivate ravimite (nt metotreksaat jne) samaaegsel kasutamisel võib suureneha nahareaktsioonide/toksilisuse tekkerisk. Patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal Voriconazole Hikma-iga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada kaitseriietust ja päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF).

- Naha skvamoosrakuline vähk (SCC)

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

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

Pikaajalisel ravil Voriconazole Hikma-iga on teatatud naha skvamoosrakulisest vähist (SCC), (sh naha SCC-st *in situ* ehk Bowen'i tõvest) (vt lõik 4.8).

Siirdamise läbinud patsientidel on teatatud mitteinfektsioosset periostiidist koos suurenenud fluoriidi- ja aluselise fosfataasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad periostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist Voriconazole Hikma-iga (vt lõik 4.8).

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Raporteeritud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sh hägune nägemine, nägemisnärvi põletik ja papilli ödem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis patsientidel on vorikonasool-ravi 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, sh kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniinisaldust.

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (nt hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*)), tuleb vorikonasoolravi ajal hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras tuleb jälgida amülaasi või lipaasi aktiivsust seerumis.

Lapsed

Efektiivsus ja ohutus alla 2-aastastel lastel pole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Vorikonasool on näidustatud kaheaastastel ja vanematel lastel. Lastel täheldati maksaensüümide tasemete 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 SCC)

Fototoksiliste reaktsioonide sagedus on suurem lastel. Kuna on teatatud skvamoosrakulise vähi esinemise sagenemisest, on selles patsiendirühmas õigustatud rangemate päikesekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused nagu pigmendilaigud või tetratähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline jälgimine ka pärast ravi katkestamist.

Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete korral (hepatotoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sh fototoksilisus ja skvamoosrakuline vähk, rasked või pikaajalised nägemishäired ning periostiit) tuleb kaaluda vorikonasoolravi lõpetamist ja muude seentevastaste ravimite kasutamist.

Fenütoiin (CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija)

Fenütoiini kasutamisel koos vorikonasooliga on soovitatav hoolikalt jälgida fenütoiini plasmasisaldust. Fenütoiini ja vorikonasooli koos kasutamist 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 (nt uveiit). Rifabutiini ja vorikonasooli koos kasutamist 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 koos manustamine 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, sh QTc intervalli pikenemise sage jälgimine, sest metadooni kontsentratsioonid suurenesid vorikonasooli samaaegse manustamise järgselt. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamine (vt lõik 4.5).

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentanüüli, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opiaatide (nt sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Avaldatud sõltumatus uuringus pikenes alfentanüüli toime neli korda, kui alfentanüüli manustati koos vorikonasooliga. Vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine põhjustas fentanüüli keskmise kõveraalse pindala ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist. Seega võib osutada vajalikuks opiaatide kõrvalnähtude sage jälgimine (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 opiaatidega seotud kõrvalnähtude sage jälgimine (vt lõik 4.5).

Flukonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor)

Suukaudse vorikonasooli ja 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 kõrvalnähtude jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab 217,6 mg naatriumi ühes viaal, mis on võrdne 10,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Tsüklodekstriinid

Infusioonilahuse pulber sisaldab tsüklodekstriine (3200 mg tsüklodekstriine ühes viaalis, mis pärast 20 ml-is manustamiskõlblikuks muutmist vastab 160 mg/ml, vt lõigud 2 ja 6.1), mis võivad mõjutada toimeaine ja teiste ravimite omadusi (nt toksilisus). Tsüklodekstriinide ohutust on võetud arvesse ravimi väljatöötamisel ja ohutuse hindamisel.

Võib mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel esineda tsüklodekstriinide kumuleerumist.

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 CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmasisaldust, eriti CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ainete korral, sest vorikonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor, siiski oleneb AUC suurenemine substraadist (vt tabel allpool).

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

Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samal ajal ravimeid, mis

teadaolevalt pikendavad teadaolevalt QTc intervalli. Kui esineb ka võimalus, et vorikonasool suurendab CYP3A4 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete (teatud antihistamiinikumid, kinidiin, tsisapriid, pimosiid) plasmakontsentratsioone, on samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt allpool ja lõik 4.3).

Koostoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on toodud vorikonasooli ja terapeutiliste klasside kaupa rühmitatud 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 lõpmatuseni.

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

Ravim	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused koosmanustamisel
Antatsiidid		
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) [CYP450 mittespetsiifiline inhibiitor, suurendab mao pH-d]	vorikonasooli C_{max} $\uparrow$ 18% vorikonasooli AUC_{τ} $\uparrow$ 23%	Annust ei ole vaja kohandada.
Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas)* [CYP2C19 inhibiitor, CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]	omeprasooli C_{max} $\uparrow$ 116% omeprasooli AUC_{τ} $\uparrow$ 280% vorikonasooli C_{max} $\uparrow$ 15% vorikonasooli AUC_{τ} $\uparrow$ 41% Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite kontsentratsiooni plasmas.	Vorikonasooli annuse kohandamine ei ole soovitatav. Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Ranitidiin (150 mg g kaks korda ööpäevas) [suurendab mao pH-d]	vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Annust ei ole vaja kohandada.
Antiarütmikumid		
Digoksiin (0,25 mg üks kord ööpäevas) [P-gp substraat]	digoksiini C_{max} $\leftrightarrow$ digoksiini AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Annust ei ole vaja kohandada.
Kinidiin [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib kinidiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i> 'i.	Contraindicated (see section 4.3)

Antibakteriaalsed ravimid		
Flukloksatsilliin [CYP450 indutseerija]	On teatatud vorikonasooli kontsentratsiooni olulisest vähenemisest plasmas.	Kui vorikonasooli samaaegset manustamist flukloksatsilliiniga ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse võimaliku vähenemise suhtes (nt terapeutilise ravimiseirega); vorikonasooli annust võib olla vaja suurendada.
Makroliidantibiootikumid Asitromütsiin (500 mg üks kord ööpäevas) Erütromütsiin (1 g kaks korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor]	vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.	Annust ei ole vaja kohandada.
Rifabutiin [CYP450 tugev indutseerija] 300 mg üks kord ööpäevas 300 mg üks kord ööpäevas (koosmanustatuna vorikonasooli annusega 350 mg kaks korda ööpäevas)* 300 mg üks kord ööpäevas (koosmanustatuna vorikonasooli annusega 400 mg kaks korda ööpäevas)*	vorikonasooli C_{max} ↓ 69% vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 78% Võrreldes vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas: vorikonasooli C_{max} ↓ 4% vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32% rifabutiini C_{max} ↑ 195% rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331% Võrreldes 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 kasu ületab 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 (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudselt) (vt lõik 4.2). Rifabutiini ja vorikonasooli koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisalduse ning rifabutiinist tingitud võimalike kõrvaltoimete (nt uveiti) suhtes.
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) [CYP450 tugev indutseerija]	vorikonasooli C_{max} ↓ 93% vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Pahaloomuliste kasvaja vastased ravimid		
Glasdegiib [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt glasdegiibi kontsentratsiooni plasmas ja QTc pikenemise riski.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav sageli jälgida muutusi EKG-s (vt lõik 4.4).
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 kohandada.

Türosiini kinaasi inhibiitorid (sh aksitiniib, bosutiniib, kabosantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsikliib) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate türosiini kinaasi inhibiitorite kontsentratsiooni plasmas.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada ja patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Venetoklaks [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi kontsentratsiooni plasmas.	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.
Vinka alkaloidid (sh vinkristiin ja vinblastiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka alkaloidide kontsentratsiooni plasmas ja põhjustab neurotoksilisust.	Tuleb kaaluda vinka alkaloidide annuste vähendamist.
Antikoagulandid		
Varfariin (30 mg üksikannus koosmanustatuna 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) [CYP2C9 substraat]	Protrombiiniaja maksimaalne pikenemine oli ligikaudu kahekordne.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või antikoagulatsiooni teisi sobivaid näitajaid ja antikoagulantide annuseid tuleb vastavalt kohandada.
Teised suukaudsed kumariinid (sh fenprokumoon, atsenokumarool) [CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide kontsentratsiooni plasmas, mis võib põhjustada protrombiiniaja pikenemist.	
Antikonvulsandid		
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (sh fenobarbitaal, mefobarbitaal) [CYP450 tugevad indutseerijad]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli kontsentratsiooni plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Fenütoiin [CYP2C9 substraat ja CYP450 tugev indutseerija] 300 mg üks kord ööpäevas 300 mg üks kord ööpäevas (koosmanustatuna vorikonasooli annusega 400 mg kaks korda ööpäevas)*	vorikonasooli $C_{\max}$ ↓ 49% vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 69% fenütoiini $C_{\max}$ ↑ 67% fenütoiini AUC_{τ} ↑ 81% Võrreldes vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas: vorikonasooli $C_{\max}$ ↑ 34% vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav kasu ületab riskid. Soovitatakse on hoolikalt jälgida fenütoiini kontsentratsiooni plasmal. Fenütoiini koosmanustamine vorikonasooliga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas intravenoosse või 200 mg-lt 400 mg-ni kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudselt) (vt lõik 4.2).
Diabeedivastased ravimid		
Sulfonüüluuread (sh tolbutamiid, glipisiid, gliburiid) [CYP2C9 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate kontsentratsiooni plasmal ja põhjustab hüpotükeemiat.	Soovitatakse on tähelepanelikult jälgida vere glükoosisisaldust. Tuleb kaaluda sulfonüüluureate annuste vähendamist.
Seentevastased ravimid		
Flukonasool (200 mg üks kord ööpäevas) [CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]	vorikonasooli $C_{\max}$ ↑ 57% vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 79% flukonasooli $C_{\max}$-i ei ole kindlaks tehtud flukonasooli AUC_{τ}-d ei ole kindlaks tehtud	Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või manustamissagedust, mis selle toime kõrvaldavad, ei ole kindlaks tehtud. Kui vorikonasooli manustatakse pärast flukonasooli kasutamist, on soovitatav jälgimine vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Antihistamiinikumid		
Astemisool [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib astemisooli kontsentratsiooni suurenemine plasmal põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i>-i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Terfenadiin [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmal põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i>-i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
HIV-vastased ravimid		
Indinaviir (800 mg g kolm korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor ja substraat]	indinaviiri $C_{\max}$ ↔ indinaviiri AUC_{τ} ↔ vorikonasooli $C_{\max}$ ↔ vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) [<i>potent CYP450 tugev indutseerija, CYP3A4 inhibiitor ja substraat</i>] Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas) Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*	ritonaviiri $C_{\max}$ ja $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ vorikonasooli $C_{\max} \downarrow 66\%$ vorikonasooli $AUC_{\tau} \downarrow 82\%$ ritonaviiri $C_{\max} \downarrow 25\%$ ritonaviiri $AUC_{\tau} \downarrow 13\%$ vorikonasooli $C_{\max} \downarrow 24\%$ vorikonasooli $AUC_{\tau} \downarrow 39\%$	Vorikonasooli ja suures annuses ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas või 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.
Teised HIV proteaasi inhibiitorid (sh sakvinaaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* [<i>CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid</i>]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et vorikonasool võib pärssida HIV proteaasi inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV proteaasi inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimi toksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning annuse kohandamine.
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor [<i>non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI</i>]) [<i>CYP450 indutseerija, CYP3A4 inhibiitor ja substraat</i>] Efavirensi annus 400 mg üks kord ööpäevas koosmanustatuna vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas * Efavirensi annus 300 mg üks kord ööpäevas koosmanustatuna vorikonasooli annusega 400 mg kaks korda ööpäevas *	efavirensi $C_{\max} \uparrow 38\%$ efavirensi $AUC_{\tau} \uparrow 44\%$ vorikonasooli $C_{\max} \downarrow 61\%$ vorikonasooli $AUC_{\tau} \downarrow 77\%$ Võrreldes efavirensi annusega 600 mg üks kord ööpäevas: efavirensi $C_{\max} \leftrightarrow$ efavirensi $AUC_{\tau} \uparrow 17\%$ Võrreldes vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas: vorikonasooli $C_{\max} \uparrow 23\%$ vorikonasooli $AUC_{\tau} \downarrow 7\%$	Vorikonasooli standardannuste ja efavirensi annuste 400 mg üks kord ööpäevas või rohkem kooskasutamine 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 üks kord ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb efavirensi algne annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Teised NNRTI-d (sh delavirdiin, nevirapiin)* [CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi, samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimi toksilisuse ja/või efektiivsuse puudumise suhtes ning annuse kohandamine.
Antipsühhootilised ravimid		
Lurasidoon [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni kontsentratsiooni plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Pimosiid [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Viirusvastased ravimid		
Letermoviir [CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija]	vorikonasooli $C_{\max}$ ↓ 39% vorikonasooli AUC_{0-12} ↓ 44% vorikonasooli C_{12} ↓ 51%	Kui vorikonasooli ja letermoviiri koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse vähenemise suhtes.
Bensodiasepiinid		
[CYP3A4 substraadid] Midasolaam (0,05 mg/kg intravenoosne üksikannus) Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus) Teised bensodiasepiinid (sh triasolaam, alprasolaam)	Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 korda Tuleb kaaluda bensodiasepiinide annuste vähendamist: midasolaami $C_{\max}$ ↑ 3,8 korda midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 korda Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide kontsentratsiooni plasmas ja põhjustab sedatiivse toime pikenemist.	Tuleb kaaluda bensodiasepiinide annuste vähendamist.
Kardiovaskulaarsed ravimid		
Ivabradiin [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib ivabradiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori potentsiaatorid		

Ivakaftoor [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt ivakaftoori kontsentratsiooni plasmas ja kõrvaltoimete tekkerisk suureneb.	Soovitatav on ivakaftoori annust vähendada vvv.
<i>Tungaltera derivaadid</i>		
Tungaltera alkaloidid (sh ergotamiin ja dihüdroergotamiin) [CYP3A4 substraatid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide kontsentratsiooni plasmas ja põhjustab ergotismi.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ravimid</i>		
Tsisapriid [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja harvadel juhtudel <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<i>Taiinsed ravimid</i>		
Liht-naistepuna [CYP450 indutseerija, P-gp indutseerija] 300 mg kolm kord ööpäevas (koosmanustatuna vorikonasooli 400 mg üksikannusega)	Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: vorikonasooli AUC _{0-∞} ↓ 59%	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Immunosuppressandid		
<i>[CYP3A4 substraadid]</i>		
Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrapiantade retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)	tsüklosporiini C_{max} ↑ 13% tsüklosporiini AUC_t ↑ 70%	Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja tsüklosporiini sisaldust tähelepanelikult jälgida. Tsüklosporiini sisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiini sisaldust ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Everoliimus <i>[ka P-gp substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni plasmas.	Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).
Siroliimus (2 mg üksikannus)	Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda	Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)	takroliimuse C_{max} ↑ 117% takroliimuse AUC_t ↑ 221%	Vorikonasooliga ravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi takroliimusega, on soovitatav takroliimuse annust vähendada kolmandikuni algannusest ja takroliimuse sisaldust tähelepanelikult jälgida. Takroliimuse sisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimuse sisaldust ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Mükofenoolhape (1 g üksikannus) <i>[uridiindifosfaadi (uridine diphosphate, UDP) glükuronüüli transferaasi substraat]</i>	mükofenoolhape C_{max} ↔ mükofenoolhape AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
<i>Lipiidide sisaldust vähendavad ravimid / 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) reduktaasi inhibiitorid</i>		

Statiinid (nt lovastatiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate statiinide kontsentratsiooni plasmas ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kui vorikonasooli ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda statiinide annuste vähendamist.
Mittesteroidsed selektiivsed mineralokortikoidi retseptori (MR) antagonistid		
Finereenoon [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral finereenooni kontsentratsiooni plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)		
[CYP2C9 substraadid] Ibuprofeen (400 mg üksikannus) Diklofenak (50 mg üksikannus)	S-ibuprofeeni $C_{\max}$ ↑ 20% S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% diklofenaki $C_{\max}$ ↑ 114% diklofenaki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Soovitav on sage jälgimine MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse suhtes. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuste vähendamine.
Opioidid		
Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid] Oksükodoon (10 mg üksikannus)	Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: oksükodooni $C_{\max}$ ↑ 1,7 korda oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda	Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodooni) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutada sage jälgimine opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Metadoon (32...100 mg üks kord ööpäevas) [CYP3A4 substraat]	R-metadooni (aktiivne) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadooni (aktiivne) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadooni $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadooni AUC_{τ} ↑ 103%	Soovitav on sage jälgimine metadooniga seotud kõrvaltoimete, sh QTc-intervalli pikenemise suhtes. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamine.
Lühitoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid] Alfentaniil (20 µg/kg üksikannus manustatuna koos naloksooniga) Fentanüül (5 µg/kg üksikannus)	Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda Sõltumatu uuringu avaldatud andmete järgi: fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüüli) annuste vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning opioididega seotud teiste kõrvaltoimete suhtes.
Opioidireseptori antagonistid		
Naloksegool [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli kontsentratsiooni plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid		

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid * [CYP3A4 substraadid; CYP2C19 inhibiitorid] Noretisteroon/etünnüülöstradiool (1 mg/0,035 mg üks kord ööpäevas)	etünnüülöstradiooli C_{max} ↑ 36% etünnüülöstradiooli AUC_{τ} ↑ 61% noretisterooni C_{max} ↑ 15% noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% vorikonasooli C_{max} ↑ 14% vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitav on jälgimine suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Steroidid		
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannus) [CYP3A4 substraat]	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).
Vasopressiini retseptori antagonistid		
Tolvaptaan [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani kontsentratsiooni plasmas.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vorikonasooli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

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

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

Fertiilses eas naised

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

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel Voriconazole Hikma'ga tuleb rinnaga toitmise lõpetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Voriconazole Hikma'l on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. See võib esile kutsuda ajutise iseloomuga ja mööduvaid nägemishäireid, sh nägemise hägustumist, nägemisaistingute muutusi või tugevnemist ja/või fotofoobiat. Nimetatud sümptomite ilmnemisel

peaksid patsiendid masinatega töötamisest või autojuhtimisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid nägemiskahjustus, pürektsia, lööve, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, peavalu, perifeersed tursed, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, 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 organsüsteemide alusel kõik kõrvaltoimed, mis on põhjuslikult seotud, sest enamus uuringuid olid oma iseloomult avatud, ja nende esinemissageduse kategooriad 1873 täiskasvanul raviuuringute (1603) ja profülaktikauuringute (270) koondanalüüsi põhjal.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vorikonasooli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemas- olevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	pseudomembra- noosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		skvamoos-rakuline vähk (sh naha SCC <i>in situ</i> ehk Bowen tõbi)*, **			
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luuüdihaire, lümfadenoopia, eosinofiilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	

Organsüsteem	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 olemas- olevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpotüreoidism	hüpertüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeer- sed tursed	hüpoglükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, erutus, segasus			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krambid, minestus, treemor, hüpertoonid ³ , paresteesia, unisus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaal- sed häired ⁵ , perifeerne neuropaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentse- falopaatia, Guillain-Barre sündroom, nüstagn	
Silma kahjustused	nägemis- kah- justused ⁶	reetina verejooks	silmanärvi kahjustus ⁷ , papilli ödeem ⁸ , okulogüüriline kriis, diploopia, skleriit, blefariit	nägemisnärvi atroofia, sarvkesta läbipaistmatus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			hüpakuusia, peapööritus, tinnitus		
Südame häired		supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia	ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, QT- intervalli pikenemine elektrokardiog- rammil, supraventrikulaar- ne tahhükardia	<i>torsades de pointes</i> , atrioventriku- laarne täielik blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		

Organsüsteem	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 olemas- olevate andmete alusel)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamis-raskused ⁹	äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			
Seedetrakti häired	kõhulah-tisus, oksenda-mine, kõhuvalu, iiveldus	keiliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		
Maksa ja sapiteede häired	maksa-funkt-siooni analüüside kõrvale-kalded	ikterus, kolestaatile ikterus, hepatiit ¹⁰	maksapuudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiaas		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalöö-ve	eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia, makulo-papuloosne lööve, sügelus, erüteem, fototoksilisus**	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁸ , purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makuloosne lööve, ekseem	toksiline epidermolüüs ⁸ , angioödeem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ⁸ , aktiinkeratoos*, pseudopor-füüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütema-toosluupus*, tedretäh-nid*, lentiigod*
Lihasskeleti ja sidekoe kahjustused		seljavalu	Artriit, periostiit*,**		periostiit*
Neerude ja kuseteede häired		äge neerupuudulikkus, hematuuria	neerude tubulaarne nekroos, proteinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	püreksia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , astenia, külmavärinad	reaktsioon infusioonikohal, gripitaoline haigestumine		
Uuringud		vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere ureasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisalduse suurenemine		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed.

** Esinemissageduse kategooria põhineb Rootsis tehtud, teisestest andmeallikatest saadud päriseluandmeid kasutaval vaatlusuuringul.

¹ Sealhulgas febriilne neutropeenia ja neutropeenia.

² Sealhulgas immuunne trombotsütopeeniline purpur.

³ Sealhulgas kuklakangestus ja tetaania.

⁴ Sealhulgas hüpoksilis-isheemiline entsefalopaatia ja metaboolne entsefalopaatia.

⁵ Sealhulgas akatiisia ja parkinsonism.

⁶ Vt "Nägemiskahjustused" lõigus 4.8.

⁷ Turuletulekujärgselt on esinenud pikaajalist nägemisnärvi 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, silmakahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandudes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduval manustamisel täheldati nägemiskahjustuste intensiivsuse järk-järgulist vähenemist. Nägemiskahjustused olid oma raskusastmelt üldiselt kerged, põhjustasid harva ravi katkestamist ega olnud seotud pikaajaliste lõpptulemustega. Nägemiskahjustused võivad olla seotud vorikonasooli suuremate kontsentratsioonidega plasmas ja/või annustega.

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

Turuletulekujärgselt on täheldatud pikemaajalisi nägemise kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Nahareaktsioonid

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

Kui patsiendil tekib nahalööve, tuleb teda hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi Voriconazole Hikma'ga kohe kakestada. On täheldatud ka naha valgustundlikkuse muutumist, näiteks tedretähne, lentiigosid ja aktiinkeratoosi, seda eriti pikemaajase kasutamisel (vt lõik 4.4).

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

Maksafunktsiooni testid

Transaminaaside aktiivsuse tõusu üldist esinemissagedust $> 3 \times$ normi ülempiirist (ei ole tingimata kõrvaltoime) täheldati vorikonasooliga läbi viidud kliinilistes uuringutes raviotstarbelise ja profülaktilise kasutamise koondanalüüsis kokku 18,0%-l (319/1768) vorikonasooli saanud

täiskasvanud uuritavatest ja 25,8%-l (73/283) uuringus osalenud lastest. Muutused maksafunktsiooni testides võivad olla seotud vorikonasooli suuremate kontsentratsioonidega plasmas ja/või annustega. Enamikul juhtudest normaliseerusid maksafunktsiooni testid vorikonasoolravi käigus kas ravimi annust vähendamata või seda vähendades (sh ravi katkestades).

Raske põhihaigusega patsientidel on vorikonasoolravi ajal täheldatud tõsist maksakahjustust, kaasa arvatud ikterust, hepatiiti ja surmaga lõppenud maksapuudulikkust (vt lõik 4.4).

Intravenoosse infusiooniga seonduvad reaktsioonid

Vorikonasooli intravenoosse ravimvormi manustamisel tervetele vabatahtlikele on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone, sh kuumatunnet, palavikku, higistamist, tahhükardiat, pigistustunnet rinnus, hingeldust, nõrkust, iiveldust, nahasügelust ja nahalöövet. Nimetatud sümptomid tekkisid vahetult peale intravenoosse infusiooni alustamist (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 profülaktilisel (183) ja ravieesmärgil (105). Vorikonasooli ohutust uuriti täiendavatel lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda jälgiti ravimi eriloaga kasutamise programmides (158 last). Vorikonasooli üldine ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute omaga. Kliinilistes uuringutes teatati aga lastel täiskasvanutega võrreldes kõrvaltoimetena sagedamini maksaensüümide tasemete tõusust (14,2%-l lastest transaminaaside taseme tõus võrreldes 5,3%-ga täiskasvanutel). Turuletulekujärgsed andmed võivad näidata suuremat nahareaktsioonide (eriti erüteemi) esinemist lastel võrreldes täiskasvanutega. 22-l alla 2-aastaselt patsiendil, kes said vorikonasooli ravimi tasuta 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 papilli ödeem (1). Turuletulekujärgselt 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 3 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 fotofobia episood.

Vorikonasooli spetsiifilist antidooti ei teata.

Vorikonasool on dialüüsitav kliirensiga 121 ml/min. Intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD on hemodialüüsitav kliirensiga 55 ml/min. Üleannustamise korral võib hemodialüüs teataval määral aidata vorikonasooli ja SBECD-d organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Vorikonasool on triasoolide rühma kuuluv seenevastane aine. Vorikonasooli esmaseks toimemehhanismiks on pärssida fungaalse tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetülatiooni, mis kujutab endast hädavajalikku etappi fungaalse ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kuhjumine on vastavuses hilisema ergosteroolisalduse vähenemisega seeneraku membraanis ning võib olla vastutav vorikonasooli seenevastase toime eest. Vorikonasool on fungaalsete tsütokroom P450 ensüümide suhtes teadaolevalt selektiivsem kui erinevate imetajate tsütokroom P450 ensüümisüsteemide suhtes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Kümnnes raviuuringus oli üksikute uuritavate keskmiste ja maksimaalsete plasmakontsentratsioonide mediaan kõikide uuringute peale vastavalt 2425 nanogrammi/ml (kvartiilidevaheline ulatus 1193...4380 nanogrammi/ml) ja 3742 nanogrammi/ml (kvartiilidevaheline ulatus 2027...6302 nanogrammi/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 kõrvalekallete ning nägemishäirete vahel. Annuse kohandamist ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vorikonasoolil on *in vitro* laiaspektriline efektiivne seentevastane toime, sh seentevastane toime *Candida* perekonna (sh flukonasoolile resistentne *C. krusei* ning *C. glabrata* ja *C. albicans* resistentsed tüved) ja fungitsiidne toime kõigi testitud *Aspergillus* perekonda kuuluvate liikide suhtes. Lisaks on vorikonasoolil *in vitro* fungitsiidne toime uute seenpatogeenide suhtes, sh nt *Scedosporium* või *Fusarium*, mille tundlikkus olemasolevate seentevastaste ainete suhtes on vähenenud.

Kliiniline efektiivsus (kas osalise või täieliku ravivastusega, vt allpool lõik „Kliiniline kogemus“) on tõestatud järgmiste tekitajate suhtes: *Aspergillus* spp., sh *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., sh *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* ning piiratud arvul *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., sh *S. apiospermum*, *S. prolificans* ja *Fusarium* spp.

Muud ravitud seeninfektsioonid (tihti osalise või täieliku ravivastusega) olid isoleeritud üksikjuhud, kui infektsiooni põhjustanud patogeenideks olid *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., sh *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporon* spp., sh *T. beigelii*.

In vitro uuringutes on täheldatud efektiivsust järgmiste patogeenide kliiniliste isolaatide suhtes *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, kusjuures enamiku tüvede puhul jäid inhibeerimiseks piisavad vorikonasooli kontsentratsioonid vahemikku 0,05 kuni 2 mikrogrammi/ml.

In vitro uuringutes on täheldatud efektiivsust ka järgmiste patogeenide suhtes, kuid selle kliiniline tähendus on teadmata: *Curvularia* spp. ja *Sporothrix* spp.

Murdepunktid

Analüüsimaterjal mükoloogiliseks uurimiseks ja muudeks laboratoorseteks uuringuteks (seroloogia, patohistoloogia) 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) 1 mg/l.

Vorikonasooli *in vitro* toime *Candida* perekonna liikidele ei ole siiski ühetaoline. Konkreetselt on *C. glabrata* flukonasooliresistentsete isolaatide korral vorikonasooli MIC 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 (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) MIC piiri kriteeriume.

EUCAST-i MIC piirid

<i>Candida</i> ja <i>Aspergillus</i>'e liigid	MIC piir (mg/l)	
	≤T (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

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 *C. albicans*'i, *C. dubliniensis*'e, *C. parapsilosis*'e ja *C. tropicalis*'e metsikut tüüpi populatsioone tundlikeks. ² Nende liikide epidemioloogilised piirid (*epidemiological cut-off value*, ECOFF) on üldiselt suuremad kui *C. albicans*'i puhul.

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

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

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

⁶ Liigiga mitteseotud piire ei ole määratud.

Kliiniline kogemus

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

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosipatsientidel

Vorikonasool avaldab *in vitro* fungitsiidset toimet *Aspergillus spp.* suhtes. Avatud randomiseeritud multitsentrilises uuringus 277-l immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse aspergilloosi patsiendil osutus 12-nädalane ravi vorikonasooliga efektiivsemaks kui konventsionaalne ravi amfoteritsiin B-ga, samuti täheldati vorikonasooligrupis kõrgemat elulemuse määra. Vorikonasooli manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse löökannusena 6 mg/kg iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. Vorikonasooli intravenoosse ravi kestuse mediaan oli 10 päeva (vahemik 2...85 päeva). Vorikonasooli suukaudse ravi kestus mediaan oli 76 päeva (vahemik 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 komparaatori grupis. 84-päeva elulemuse näitaja oli vorikonasooligrupis statistiliselt olulisel määral kõrgem kui komparaatori grupis, samuti osutus vorikonasool kliiniliselt ja statistiliselt eelistatavamaks 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, sh 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 dissemineerinud aspergilloosiga tüsistunud luuüdi ja parenhümaatoosete organite siirdamise, hematoloogiliste ja muude pahaloomuliste kasvajate ning AIDS-i juhte.

Kandideemia mitte-neutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli efektiivsust kandideemia primaarses ravis võrreldes raviskeemiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenilist patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandideemiaga, kellest 248 raviti vorikonasooliga. Üheksal isikul vorikonasoolirühmast ja viiel rühmast, kus

amfoteritsiin B-le järgnes flukonasool, oli mükoloogiliselt tõestatud infektsioon sügavates kudedes. Uuringust arvati välja neerupuudulikkusega patsiendid. Keskmise ravi kestus oli mõlemas ravirühmas 15 päeva. Primaarses analüüsis defineeriti edukat vastust, mida hindas andmete ülevaatuskomitee (DRC, *Data Review Committee*) 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, *End of Therapy*). 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%. Uurijate eduka vastuse hinang igal neist ajahetkedest on toodud järgnevas tabelis.

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

Ranked ravimresistentsed *Candida* infektsioonid

Uuringus osales 55 patsienti raske ravimresistentse süsteemse *Candida*-infektsiooniga (kaasa arvatud kandidideemia, dissemineerunud kandidiaas ja muud invasiivse kandidiaasi vormid), kellel eelnev ravi antimükootiliste preparaatidega, eelkõige flukonasooliga, oli osutunud ebaefektiivseks. 24 patsiendil täheldati edukat reageerivust ravile (15 juhul täielikku ja 9 juhul osalist). Flukonasoolile resistentsete mitte-*albicans*-kandidiaasi vormide korral täheldati reageerivust ravile kolmel juhul kolmest *C. krusei* infektsiooni korral (täielik reageerivus) ja kuuel juhul kaheksast *C. glabrata* infektsiooni korral (5 täielikku ja 1 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 patsiendil 28-st (6 juhul oli tegemist täieliku ja 10 juhul osalise reageerivusega ravile) ja *S. prolificans*'i poolt tekitatud infektsioonide korral 2 patsiendil 7-st (mõlemal juhul oli tegemist osalise reageerivusega ravile). Lisaks sellele täheldati ravile reageerivust 1 patsiendil 3-st, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sh *Scedosporium* spp. poolt.

Fusarium spp: Vorikonasool osutus efektiivseks seitsmel patsiendil 17-st (3 juhul oli tegemist täieliku ja 4 juhul osalise reageerivusega ravile). Nimetatud 7-st patsiendist 3-l oli tegemist silma, 1-l siinuse ja kolmel dissemineerunud seeninfektsiooniga. Veel neljal fusarioosipatsiendil oli infektsioon tekitatud enam kui ühe tekitaja poolt, neist kahel osutus ravi vorikonasooliga efektiivseks.

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

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 profülaktilist 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, kusjuures 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**
Läbis vähemalt 100-päevase profülaktika uuringuravimiga	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Elus 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 uuringuravimi 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 murdepunkt – 180. päev	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Edukus 180. päeval*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

** Mittehalvemust on näidatud 5%-list piiri kasutades

*** Osakaalude erinevus 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 mitte võrdlevas 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 said vorikonasooli 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 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 ilmnunud 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, eripopulatsioonidel ja haigetel.

Vorikonasooli suukaudsel manustamisel 14 päeva vältel aspergilloosist ohustatud patsientidele (eelkõige lümfaatilise ja hemopoeetilise koe pahaloomuliste kasvajatega patsiendid) 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 umbes 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. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg. 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 6. ravipäevaks.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub vorikonasool kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Vorikonasooli suhteline bioaadavus 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 ligikaudu 58% vorikonasoolist. Kaheksal ravimi tasuta jagamise programmi vahendusel vorikonasooli saanud patsiendil leiti vorikonasooli määratavas koguses ka tserebrospinaalvedelikust.

Biotransformatsioon

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

Indiviididevahelised 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%. Valgest 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 intravenoosset 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 kumuleerumisohu 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_T väärtusi kui noortel tervetel meestel (vanuses 18...45 aastat). Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste ja eakate tervete meeste (≥ 65 -aastased) C_{max} -i ja AUC_T väärtuste vahel.

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

Eakad

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

Kliinilistes uuringutes ei kohandatud patsientide vanusest tulenevalt vorikonasooli annuseid. 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 annus lastel ja noorukitel põhineb 112 immuunpuudulikkusega lapsel vanuses 2...<12 aastat ja 26 immuunpuudulikkusega noorukil vanuses 12...<17 aastat läbi viidud farmakokineetilises 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. Laste vahel esines suuremat isikutevahelist varieeruvust võrreldes täiskasvanutega.

Laste ja täiskasvanute farmakokineetiliste andmete võrdlemine näitab, et oodatud üldine ekspositsioon (AUC_T) lastel pärast 9 mg/kg intravenoosse algannuse manustamist oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast 6 mg/kg intravenoosse algannuse manustamist. Oodatav üldine ekspositsioon lastel pärast 4 ja 8 mg/kg intravenoosse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast vastavalt 3 ja 4 mg/kg intravenoosse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas. Oodatav üldine ekspositsioon lastel pärast 9 mg/kg (maksimaalselt 350 mg) suukaudse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas oli võrreldav täiskasvanute omaga pärast 200 mg suukaudse säilitusannuse manustamist kaks korda ööpäevas. Intravenoosse annuse 8 mg/kg puhul on ekspositsioon vorikonasoolile ligikaudu 2 korda suurem kui suukaudse annuse 9 mg/kg puhul.

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

Sama annustamisskeemi korral on vorikonasooli ekspositsioon enamikel noorukitel võrreldav

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

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus $>2,5$ mg/dl) võib intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD organismis kuhjuda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Ühekordse suukaudse annuse (200 mg) manustamisel täheldati kerge kuni mõõduka maksatsirroosi (Child-Pugh A ja B klass) korral 233% võrra kõrgemat AUC_T 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) 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 raske maksatsirroosiga (Child-Pugh C) patsientidel puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktiivsetes uuringutes on vorikonasool osutunud rottidel teratogeenseks ja küülikutel embrüotoksiliseks, seda plasmakontsentratsioonide juures, mida inimestel täheldatakse tavaliste raviannuste kasutamisel. Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus pikendas vorikonasool plasmakontsentratsioonide juures, mis olid madalamad, kui inimestel tavaliste raviannuste kasutamisel täheldatavad plasmakontsentratsioonid, gestatsiooniperioodi ja sünnitegevuse kestvust ja põhjustas düstookiat (tõsist sünnitegevuse häiret) koos sellest tuleneva 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 toimetega. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

Prekliinilistes uuringutes on leitud, et intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine põhjustab korduva manustamisega toksilisuse uuringutes urotrakti epiteeli vakuoliseerumist ja maksa ning kopsude makrofaagide aktiveerumist. Et GPMT test (*guinea pig maximization test*) on osutunud positiivseks, tuleb arvestada, et intravenoosne ravimvorm võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone. Üldkasutatavates genotoksilisuse ja reproduktiivse toksilisuse uuringutes ei täheldatud SBECD poolt inimesele erilist ohtu. Kantserogeensusuuringuid ei ole SBECDga läbi viidud. SBECD-s leiduv lisandaine on närilistel osutunud alküleerivaks mutageeniks ja võimalikuks kantserogeeniks. Nimetatud lisandainel võib olla kantserogeenne toime ka inimesele. Seetõttu ei tohi ravi intravenoosse ravimvormiga kesta kauem kui 6 kuud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium (SBECD)

6.2 Sobimatus

Voriconazole Hikma'i ei tohi infundeerida samasse voolikusse või kanüüli samaaegselt teiste intravenoossete ravimitega. Infusioonikotti tuleb kontrollida, et veenduda kogu infusioonilahuse manustamises patsiendile. Kui Voriconazole Hikma infusioon on lõppenud, võib voolikut kasutada teiste intravenoossete ravimite manustamiseks.

Verepreparaadid ja elektrolüütide kontsentreeritud lühiajalised infusioonilahused:

Elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpomagneemia ja hüpokaltseemia) tuleb korrigeerida enne vorikonasoolravi alustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Voriconazole Hikma't ei tohi manustada samaaegselt koos ükskõik milliste verepreparaatide või elektrolüütide kontsentreeritud lahuste lühiajaliste infusioonidega, isegi kui kaks infusiooni jooksevad erinevates voolikutes.

Täielik parenteraalne toitmine:

Täielikku parenteraalset toitmist (TPN, *total parenteral nutrition*) ei pea Voriconazole Hikma kasutamise ajal katkestama, kuid seda tuleb infundeerida eraldi vooliku kaudu. Mitme valendikuga kateetri kaudu infundeerimisel tuleb TPN-i manustada teisest pordist kui Voriconazole Hikma't. Voriconazole Hikma't ei tohi lahjendada 4,2% naatriumbikarbonaadi infusiooniga. Kokkusobivus teiste naatriumbikarbonaadi kontsentratsioonidega on teadmata.

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahustamist:

Lahustatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C ja seejärel 3 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C (külmikus), välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummist korki, äratõmmatava alumiiniumist kinnitusrõnga ja punase plastkaanega. Pakendis on 1 või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pulber lahustatakse kas 19 ml süsteveega või 19 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, saades 20 ml väljatõmmatava mahuga selge kontsentreeritud lahuse, mis sisaldab 10 mg/ml vorikonasooli. Lahustamiseks on soovitatav kasutada standardset 20 ml (mitteautomaatset) süstalt, et kindlustada kogu süstevee (19,0 ml) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse mahtumise süstlasse.

Pärast lahustamist 19 ml süsteveega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega saadakse selge ja värvitu lahus.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu kasutamata lahus tuleb ära visata; kasutada tohib üksnes selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Ravimi manustamiseks lisatakse vajalik kogus lahustatud kontsentraati soovitatavale kokkusobivale infusioonilahusele (vt allpool), nii et vorikonasooli lahuse lõplik kontsentratsioon oleks 0,5...5 mg/ml.

Voriconazole Hikma kontsentraadi (10 mg/ml) vajalik kogus

Keha- mass (kg)	Voriconazole Hikma kontsentraadi (10 mg/ml) vajalik kogus annusteks:				
	Annus 3 mg/kg (viaalide arv)	Annus 4 mg/kg (viaalide arv)	Annus 6 mg/kg (viaalide arv)	Annus 8 mg/kg (viaalide arv)	Annus 9 mg/kg (viaalide arv)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Lahustatud lahust võib edasi lahjendada järgmiste lahustega:

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus

Naatriumlaktaati sisaldav lahus intravenoosseks infusiooniks

5% glükoosi ja Ringerlaktaadi intravenoosne infusioonilahus

5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus

5% glükoosi intravenoosne infusioonilahus

5% glükoos 20 mEq kaaliumkloriidi intravenoosses infusioonilahuses

0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus

5% glükoosi ja 0,9% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus

Vorikonasooli sobivus teiste infusioonilahustega, välja arvatud need, mis on loetletud eespool või lõigus 6.2, ei ole teada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27 mai 2015

Viimane uuendamise kuupäev: 24 märts 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

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 Ravimiameti 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

- Patsiendi hoiatuskaart fototoksilisuse ja skvamoosrakulise vähi korral.
 - Tuletab patsiendile meelde fototoksilisuse ja naha skvamoosrakulise vähiga seotud ohte vorikonasooliga ravi ajal.
 - Tuletab patsiendile meelde, millal ja kuidas teavitada fototoksilisuse ja nahavähiga seotud nähtudest ning sümptomitest.
 - Tuletab patsiendile meelde, et ta kasutaks vorikonasooliga ravi ajal fototoksilisuse ja naha skvamoosrakulise vähi 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

Väliskarp 1 (või 5) viaali,

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voriconazole Hikma, 200 mg infusioonilahuse pulber
voriconazolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg vorikonasooli.
Pärast lahustamist sisaldab iga milliliiter 10 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Abiained: sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium (SBECD). Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
1 viaal
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenoosne
Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.
Ühekordselt kasutatav viaal

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/000

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voriconazole Hikma, 200 mg infusioonilahuse pulber
voriconazolum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahustada ja lahjendada - vt infoleht.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Voriconazole Hikma, 200 mg infusioonilahuse pulber vorikonasool

Enne ravimi kasutamist 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. Ärge 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 Hikma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Voriconazole Hikma kasutamist
3. Kuidas Voriconazole Hikma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Voriconazole Hikma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Voriconazole Hikma ja milleks seda kasutatakse

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

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

- invasiivne aspergilloos (teatud tüüpi seeninfektsioon, mida põhjustab *Aspergillus sp.*);
- kandidemia (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 Hikma't määratakse halveneva, tõenäoliselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsientidele.

Seeninfektsioonide ennetamine kõrge riskiga vereloome tüvirakkude siiriku saajatel.

Seda ravimit tohib kasutada ainult arsti järelevalve all.

2. Mida on vaja teada enne Voriconazole Hikma kasutamist

Ärge kasutage Voriconazole Hikma't:

- kui olete toimeaine vorikonasooli või sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatriumi (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

On väga tähtis, et te teataksite oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või taimseid ravimeid.

Voriconazole Hikma ravi ajal ei tohi kasutada loetletud ravimeid:

- Terfenadiin (kasutatakse allergia korral)
- Astemisool (kasutatakse allergia korral)
- Tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide korral)
- Pimosiid (kasutatakse vaimuhaiguste raviks)

- Kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete korral)
- Ivabradiin (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 (nt ergotamiin, dihidroergotamiin; kasutatakse migreeni korral)
- Siroliimus (kasutatakse siirdamise korral)
- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem kaks korda päevas.
- Naistepuna (taimne toidulisand)
- Naloksegool (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)
- Finerenoon (kasutatakse kroonilise neeruhaiguse raviks)
- Venetoklaks (kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsientidel).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Voriconazole Hikma kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone teiste asoolide suhtes.
- kui teil esineb või on varem esinenud maksahaigus. Kui teil on maksahaigus, võib teie arst teile määrata Voriconazole Hikma väiksema annuse. Voriconazole Hikma ravi ajal jälgib teie arst vereanalüüside abil teie maksafunktsiooni.
- kui on teada, et teil on kardiomiopaatia, südame rütmihäired, südame löögisageduse aeglustumine või muutus elektrokardiogrammis (EKG), 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 võib esineda naha suurenenud tundlikkust päikese ultraviolettkiirte suhtes. Seda võivad teised ravimid, nagu metotreksaat, veelgi suurendada, muutes naha tundlikuks päikesevalguse suhtes.. Need ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele.

Voriconazole Hikma ravi ajal:

- Teatage oma arstile kohe, kui teil tekib:
 - päikese põletus;
 - raske nahalööve või villid;
 - luuvalu.

Kui teil tekib ülalkirjeldatud nahakahjustus, siis võib arst suunata teid nahaarsti juurde, kes pärast konsultatsiooni võib otsustada regulaarse nahaarsti külastamise vajalikkuse. Pikaajalisel Voriconazole Hikma 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, lihastenõrkus, 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; rasvkoe 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 neerufunktsiooni.

Lapsed ja noorukid

Voriconazole Hikma't ei tohi kasutada alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Voriconazole Hikma

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

Mõned ravimid võivad Voriconazole Hikma'ga samaaegsel kasutamisel mõjutada Voriconazole Hikma toimet või võib Voriconazole Hikma mõjutada nende toimet.

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi Voriconazole Hikma'ga tuleb võimalusel vältida:

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

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi Voriconazole Hikma'ga tuleb võimalusel vältida ja vajalik võib olla vorikonasooli annuse kohandamine:

- Rifabutiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks). Kui teid juba ravitakse rifabutiiniga, tuleb jälgida teie vereliblede arvu ja rifabutiini võimalikke kõrvaltoimeid.
- Fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks). Kui teid juba ravitakse fenütoiiniga, tuleb ravi ajal Voriconazole Hikma'ga jälgida fenütoiini sisaldust teie veres ja vajadusel annust kohandada.

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest vajalik võib olla annuse kohandamine või jälgimine, et veenduda nende ravimite ja/või Voriconazole Hikma soovitud toimes:

- Varfariin ja muud antikoagulandid (nt fenprokumoon, atsenokumarool, mida kasutatakse vere hüübimise aeglustamiseks)
- Tsüklosporiin (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Takroliimus (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Sulfonüüluuread (nt tolbutamiid, glipisiid ja glüburiid) (kasutatakse diabeedi puhul)
- Statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin) (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks)
- Bensodiasepiinid (nt midasolaam, triasolaam) (kasutatakse raske unetuse ja stressi puhul)
- Omeprasool (kasutatakse haavandite raviks)
- Suukaudsed rasestumisvastased ravimid (kui võtate Voriconazole Hikma't suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal, võivad tekkida kõrvaltoimed nagu iiveldus ja menstruaalhäired)
- Igihali (vinka) alkaloidid (nt 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 (nt efavirens, delavirdiin, nevirapiin) (kasutatakse HIV raviks) (efavirensi mõningaid annuseid EI TOHI võtta samaaegselt koos Voriconazole Hikma'ga)
- Metadoon (kasutatakse heroiniisõltuvuse raviks)
- Alfentanüül 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 (nt 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 Hikma't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui arst on niimoodi määranud. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Informeeri viivitamatult arsti, kui te rasestute Voriconazole Hikma kasutamise ajal.

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 Hikma võib põhjustada nägemise hägustumist või ebamugavat valgustundlikkust. Nende sümptomite esinemise ajal hoiduge autojuhtimisest ja masinate või tööriistadega töötamisest. Kui teil tekivad mainitud sümptomid, informeeri oma arsti.

Voriconazole Hikma sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 217,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaal. See on võrdne 10,9%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Voriconazole Hikma sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 3200 mg tsüklodekstriini ühes viaalis, mis pärast 20 ml-is manustamiskõlblikuks muutmist vastab 160 mg/ml. Kui teil on neeruhaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Voriconazole Hikma't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Arst määrab teie annuse vastavalt teie kehakaalule ja infektsiooni tüübile.

Arst võib teie seisundist tingituna annust muuta.

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

	Intravenoosne
Esimesed 24 tundi (Küllastusannus)	6 mg/kg iga 12 tunni järel esimese 24 tunni jooksul
Pärast esimest 24 tundi (Säilitusannus)	4 mg/kg kaks korda ööpäevas

Sõltuvalt teie reageerimisest ravile võib arst vähendada annust kuni 3 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitatav annus lastele ja teismelisele on järgmine:

	Intravenoosne	
	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
Esimesed 24 tundi (Küllastusannus)	9 mg/kg iga 12 tunni järel esimese 24 tunni jooksul	6 mg/kg iga 12 tunni järel esimese 24 tunni jooksul
Pärast esimest 24 tundi (Säilitusannus)	8 mg/kg kaks korda ööpäevas	4 mg/kg kaks korda ööpäevas

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

Voriconazole Hikma infusioonilahuse pulber ja lahusti lahustatakse ja lahjendatakse vajaliku kontsentratsiooni saamiseks haigla apteekri või meditsiiniõe poolt (lisainfot vt käesoleva infolehe lõpust).

Ravim manustatakse teile intravenoosse infusioonina (veeni) maksimaalse kiirusega 3 mg/kg tunnis 1...3 tunni vältel.

Kui teie või teie laps võtate Voriconazole Hikma't seeninfektsioonide vältimise eesmärgil, võib arst lõpetada Voriconazole Hikma kasutamise, kui teil või teie lapsel tekivad raviga seotud kõrvaltoimed.

Kui Voriconazole Hikma annus on vahele jäänud:

Et ravimit manustatakse teile hoolika meditsiinilise järelevalve all, on annuse vahelejäämine ebatõenäoline. Informeerige siiski oma arsti või apteekrit, kui te arvate, et annus on vahele jäänud.

Kui te lõpetate Voriconazole Hikma kasutamise

Voriconazole Hikma kasutamine jätkub nii kaua, kuni arst seda määrab, kuid vorikonasoolravi kestus ei tohi ületada 6 kuud.

Nõrgenenud immuunsüsteemiga või raskete infektsioonidega patsientidel võib osutuda vajalikuks pikaajaline ravi, et vältida infektsiooni taastumist. Infusioonilahuse kasutamisel võib üle minna tablettide võtmisele niipea, kui teie seisund on paranenud.

Kui arst otsustab lõpetada ravi Voriconazole Hikma'ga, 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 tõsised ja vajada arstiabi.

Tõsised kõrvaltoimed – lõpetage Voriconazole Hikma kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole

- Lööve
- Kollatõbi, muutused maksafunktsiooni peegeldavates vereanalüüsides
- Pankreatiit

Teised kõrvaltoimed

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

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

- Hingamisraskused
- Maksaensüümide tasemete tõus

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- 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 naatriumisisalduse vähenemine
- Ärevus, depressioon, segasus, erutus, unetus, hallutsinatsioonid
- Krampid, värisemine või tahtmatud lihaskrampid, 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 trombi moodustumisega)
- Ägedad hingamisraskused, valu rinnus, näo (suu, huulte ja silmaümbruse) turse, vedeliku kogunemine kopsudesse
- Kõhukinnisus, seedehäired, huulte põletik
- Kollatõbi, maksapõletik ja maksakahjustus
- Nahalööve, mis võib viia raskete villide ja naha koorumiseni, mida iseloomustab lame, punane nahapiirkond, mis on kaetud väikeste liituvate muhkudega, nahapunetus
- Kihelus
- Juuste kaotus
- Seljavalu
- Neerupuudulikkus, verikusesus, muutused neerufunktsiooni peegeldavates vereanalüüsides
- Päikesepõletus või raske nahareaktsioon pärast valguse või päikese käes viibimist
- Nahavähk

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- Gripitaolised sümptomid, seedetrakti ärritus ja põletik, seedetrakti põletik, mis põhjustab antibiootikumidega seotud kõhulahtisust, lümfisoonide põletikku
- Kõhu siseseina ja kõhuõõne elundeid katva õhukese koe põletik
- Lümfisõlmede suurenemine (võib mõnikord ka valus olla), 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 koordineerimishäired
- Ajuturse
- Kahelinägemine, rasked silmahaigused, sh silmade ning silmalaugude valu ja põletik, ebataolised silmaliigutused, nägemisnärv kahjustus, mis põhjustab nägemiskahjustust, pimetähni turse
- Puutetundlikkuse vähenemine
- Maitsetundlikkuse häired
- Kuulmislangus, heli kõrvus, peapööritus
- Teatud siseelundite, nagu kõhunäärme ja kaksteistsõrmiksool, põletik, keele tursumine ja põletik
- Maksa suurenemine, maksapuudulikkus, sapipõie haigus, sapikivid
- Liigesepõletik, nahaaluste veenide põletik (mis võib olla seotud trombi moodustumisega)
- Neerupõletik, valkude esinemine uriinis, neerukahjustus
- Väga kiire pulss või südamelöökidest vahelejätmine, mõnikord ebakorrapärase 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 villi ja haavandeid, nahapõletik, nõgestõbi, nahapunetus ja

- ärritus, naha värvumine punaseks või lillaks, mida võib põhjustada vereliistakute väike arv, ekseem
- Infusioonikoha reaktsioon
- Allergiline reaktsioon või liiga tugev immuunvastus
- Luud ümbritseva koe põletik

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st

- Kilpnäärme ületalitlus
- Ajufunktsiooni halvenemine, mis on maksahaiguse raske tüsistus
- Nägemisnärvi 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, nahaaluskoe, limaskestade ja limaskestaaluste kudede kiirelt tekkiv turse (ödeem), sügelevad või valusad paksud, punased nahalaigud koos hõbedase nahaketendusega, naha ja limaskestade ärritus, eluohtlik nahaseisund, mis põhjustab naha väliskihi koorumist suurte laikudena alumiste nahakihtide küljest.
- 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:

- Punased, ketendavad laigud või ringikujulised nahakahjustused, mis võivad olla naha erütematoosseks luupuseks nimetatava autoimmuunse haiguse haigusnähud

Harva on ravi ajal Voriconazole Hikma'ga esinenud intravenoosse infusiooniga seonduvaid reaktsioone (sh kuumatunne, palavik, südame löögisageduse suurenemine ja hingeldus). Sel puhul võib arst infusiooni peatada.

On teada, et Voriconazole Hikma 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.

Vorikonasooli pikaajalisel 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.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. 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 teavet selle ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Voriconazole Hikma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

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 Hikma sisaldab

- Toimeaine on vorikonasool. Üks viaal sisaldab 200 mg vorikonasooli, mis pärast infusioonilahuse valmistamist haigla apteekri või õe juhendamisel sisaldab vorikonasooli kontsentratsioonis 10 mg/ml.
- Teine koostisosa on sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriin-naatrium.

Kuidas Voriconazole Hikma välja näeb ja pakendi sisu

Voriconazole Hikma on valge kuni valkjas lüofiliseeritud pätsike.

Voriconazole Hikma pakendis on 1 või 5 klaasviaali, milles on infusioonilahuse pulber. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Tootjad

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH

Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.

Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd

Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France

Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

Tel: + 34 910075141

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Teave ravimi lahustamise ja lahjendamise kohta

Voriconazole Hikma pulber lahustatakse kas 19 ml süsteveega või 19 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, saades 20 ml väljatõmmatava mahuga selge kontsentreeritud lahuse, mis sisaldab 10 mg/ml vorikonasooli.

Lahustamiseks on soovitatav kasutada standardset 20 ml (mitteautomaatset) süstalt, et kindlustada kogu süstevee (19,0 ml) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse mahtumise süstlasse.

Pärast lahustamist 19 ml süsteveega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega saadakse selge ja värvitu lahus.

Ravimi manustamiseks lisatakse vajalik kogus lahustatud kontsentraati soovitatavale kokkusobivale infusioonilahusele (vt allpool), nii et Voriconazole Hikma lahuse lõplik kontsentratsioon oleks 0,5...5 mg/ml.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu kasutamata lahus tuleb ära visata; kasutada tohib üksnes selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Ei tohi manustada boolussüstena.

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

Voriconazole Hikma kontsentraadi (10 mg/ml) vajalik kogus

Keha- mass (kg)	Voriconazole Hikma kontsentraadi (10 mg/ml) vajalik kogus annusteks:				
	Annus 3 mg/kg (viaalide arv)	Annus 4 mg/kg (viaalide arv)	Annus 6 mg/kg (viaalide arv)	Annus 8 mg/kg (viaalide arv)	Annus 9 mg/kg (viaalide arv)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma on üheannuseline säilitusaineteta steriilne lüofilisaat.

Stabiilsus pärast lahustamist:

Lahustatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Stabiilsus pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C ja seejärel 3 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaega ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C (külmikus), välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Sobivad infusioonilahused:

Lahustatud lahust võib edasi lahjendada järgmiste lahustega:

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus
Naatriumlaktaati sisaldav lahus intravenoosseks infusiooniks
5% glükoosi ja Ringerlaktaadi intravenoosne infusioonilahus
5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus
5% glükoosi intravenoosne infusioonilahus
5% glükoos 20 mEq kaaliumkloriidi intravenoosne infusioonilahuses
0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus
5% glükoosi ja 0,9% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus

Voriconazole Hikma sobivus teiste infusioonilahustega, välja arvatud need, mis on loetletud eespool (või loetletud lõigus „Sobimatus:“), ei ole teada.

Sobimatus:

Voriconazole Hikma't ei tohi infundeerida samasse voolikusse või kanüüli samaaegselt teiste intravenoossete ravimitega, kaasa arvatud parenteraalne toitmine (nt Aminofusin 10% Plus).

Voriconazole Hikma't ei tohi manustada samaaegselt koos verepreparaatidega.

Täielikku parenteraalset toitmist võib jätkata samaaegselt Voriconazole Hikma manustamisega, kuid mitte sama vooliku või kanüüli kaudu.

Voriconazole Hikma't ei tohi lahjendada 4,2% naatriumbikarbonaadi infusiooniga.