

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 või 200 mg vorikonasooli.

Teadavalevat toimet omav abiaine

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 63,42 mg laktoosmonohüdraati.

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 253,675 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kuni valkjast ümmargune tablett, tableti ühele küljele on pressitud tekst "Pfizer" ja teisele küljele "VOR50" (tabletid).

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kuni valkjast kapslikujuline tablett, tableti ühele küljele on pressitud tekst "Pfizer" ja teisele küljele "VOR200" (tabletid).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Invasiivse aspergilloosi ravi.

Kandideemia ravi mitteneutropeenilistel patsientidel.

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

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

VFEND'i 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, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

VFEND on saadaval ka 200 mg infusioonilahuse pulbrina ja 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulbrina.

Ravi

Täiskasvanud

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

Täpsemad juhised soovitatavate annuste kohta on toodud alljärgnevas tabelis:

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

*Patsiendid vanuses 15 aastat ja üle selle.

Ravi kestus

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

Annuse kohandamine (täiskasvanud)

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

Juhul, kui patsient ei talu ravi nii suure annusega, vähendatakse ööpäevast annust järk-järgult 50 mg kaupa kuni säilitusannuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (või 100 mg-ni 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:

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

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

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

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

Kõik teised noorukid (12...14-aastased ja ≥ 50 kg; 15...17-aastased sõltumata kehamassist).
Vorikonasooli tuleb manustada nagu täiskasvanutele.

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

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

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

Profülaktika täiskasvanutel ja lastel

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

Fenütoiini võib manustada koos vorikonasooliga, kui vorikonasooli säilitusannust on suurendatud 200 mg-lt 400 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele), (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.5).

Rifabutiini manustamist koos vorikonasooliga tuleb võimalusel vältida. Kui kombinatsioon on väga vajalik, siis võib vorikonasooli säilitusannust suurenda 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele), (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Vorikonasooli kliirens hemodialüüsil on 121 ml/min. 4-tunnine hemodialüüs ei eemalda verest nii palju vorikonasooli, mis nõuaks annuse kohandamist.

Maksakahjustus

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

Raskekujulise maksatsirroosiga patsientidel (Childi-Pugh klassifikatsiooni C klass) ei ole vorikonasooliga uuringuid tehtud.

VFEND'i ohutuse kohta patsientidel, kellel esinevad patoloogilised maksatalitluse näitajad (aspartaadi aminotransferaas [ASAT],alaniini aminotransferaas [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, nagu näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksapuudulikkusega patsientidel VFEND'i 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

VFEND'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

VFEND'i õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt üks tund pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

VFEND'i väljakirjutamiseks patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma seentevastaste preparaate suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed häired

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

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

Hepatotoksilisus

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

Maksafunktsiooni jälgimine

VFEND'i saavaid patsiente tuleb maksatoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel VFEND'iga 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 kasulikkuse ja riski hindamise tulemusel ravi jätkub (vt lõik 4.2), võib jälgimissagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksatalitluse näitajad ei ole muutunud.

Kui maksatalitluse näitajad oluliselt suurenevad, peab ravi VFEND'iga lõpetama, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkuse ja riski meditsiiniline hindamine õigustab ravi jätkamist sellel patsiendil.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus
Peale selle on VFEND'i seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega nagu tedretähnid, lentiigod ja aktiiniline keratoos, ja pseudoporfüüriaga. Fotosensibiliseerivate ravimite (nt metotreksaat jne) samaaegsel kasutamisel võib suureneha nahareaktsioonide/toksilisuse tekkerisk. Patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal VFEND'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 VFEND'iga lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi teiste seentevastaste ravimitega ja suunata patsient dermatoloogi juurde. Kui VFEND'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 VFEND'i kasutamine lõpetada (vt allpool lõiku „Pikaajaline ravi“).
- Rasketed nahareaktsioonid
Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi VFEND'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 VFEND'iga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pikaajalisel ravil VFEND'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 mitteinfektsioosest periostiidist koos suurenenud fluoriidi- ja aluselise fosfaasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad periostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist VFEND'iga (vt lõik 4.8).

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Raporteeritud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sealhulgas ähmane nägemine, nägemisnärvipõletik ja papilli ödeem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis patsientidel on VFEND-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, sealhulgas kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniinisaldust.

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (näiteks hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon), tuleb ravi ajal VFEND'iga hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras tuleb jälgida amülaasi- või lipaasi aktiivsust seerumis.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aastat ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Vorikonasool on näidustatud kaheaastastele ja vanematele lastele. 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 sagedusest, on selles patsiendirühmas õigustatud rangemate päiksekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused, nagu pigmendilaigud või tedretähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline jälgimine ka pärast ravi katkestamist.

Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete korral (hepatotoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sh fototoksilisus

jaskvamoosrakuline vähk, rasked või pikaajalised nägemishäired ning periostiit) tuleb kaaluda vorikonasoolravi lõpetamist ja muude seentevastaste ravimite kasutamist.

Fenütoiin (CYP2C9 poolt metaboliseeritav ravim ja tugev CYP450 indutseerija)

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

Efavirens (CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Glasdegiib (CYP3A4 substraat)

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

Türosiini kinaasi inhibiitorid (CYP3A4 substraat)

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

Rifabutiin (tugev CYP450 indutseerija)

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

Ritonaviir (tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Everoliimus (CYP3A4 substraat, P-gp substraat)

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

Metadoon (CYP3A4 substraat)

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

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5).

Avaldatud sõltumatus uuringus pikenes alfentaniili toime neli korda, kui alfentaniili manustati koos vorikonasooliga. Vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine põhjustas fentanüüli keskmise kõveraalse pindala ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist. Seega võib osutada vajalikuks opiaatide kõrvaltoimete 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 kõrvaltoimete 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 tõestatud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Laktoos

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

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vorikonasool metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning pärssib ühtlasi nende aktiivsust. Nimetatud isoensüümide pärssijad või indutseerijad võivad vastavalt suurendada või vähendada vorikonasooli plasmasisaldust, samuti võib vorikonasool suurendada CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmasisaldust, eriti CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ainete korral, sest vorikonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor, siiski on AUC suurenemine substraadist (vt tabel allpool).

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

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

Koostoimete tabel

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

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 mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin ja ivabradiin [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib nende ravimite suurenenud plasmasisaldus põhjustada QTc-intervalli pikenedamist ja harvadel juhtudel ka <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (sh fenobarbitaal, mefobarbitaal) [tugevad CYP450 indutseerijad]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) [CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat] Efavirensi 400 mg ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas* Efavirensi 300 mg ööpäevas manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*	Efavirensi C_{max} ↑ 38% Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonasooli C_{max} ↓ 61% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 77% Võrdluses efavirensiga annuses 600 mg ööpäevas Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 23% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 7%	Vorikonasooli standardannuste ja efavirensi kooskasutamine 400 mg ööpäevas või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vorikonasooli koosmanustamine efavirensiga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni kaks korda ööpäevas ja efavirensi annust vähendatakse 300 mg-ni ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Tungaltera alkaloidid (sh ergotamiin ja dihidroergotamiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust e ergotismi.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Lurasidoon [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Naloksegool [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
<p>Rifabutiin [tugev CYP450 indutseerija]</p> <p>300 mg ööpäevas</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg kaks korda ööpäevas)*</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 69% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↓ 78%</p> <p>Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg BID, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↓ 32%</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195% Rifabutiini $AUC\tau$ ↑ 331% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↑ 87%</p>	<p>Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid. Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas intravenoosse või 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele) (vt lõik 4.2). Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveiid).</p>
<p>Rifampitsiin (600 mg ööpäevas) [tugev CYP450 indutseerija]</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 93% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↓ 96%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) [tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</p> <p>Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja $AUC\tau$ ↔ Vorikonasooli C_{max} ↓ 66% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↓ 82%</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25% Ritonaviiri $AUC\tau$ ↓ 13% Vorikonasooli C_{max} ↓ 24% Vorikonasooli $AUC\tau$ ↓ 39%</p>	<p>Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus kasulikkuse/riski hindamise alusel on vorikonasooli kasutamine õigustatud.</p>
<p>Naistepuna [CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</p> <p>300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Tolvaptaan [CYP3A substraat]</p>	<p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani plasmasisaldust.</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Venetoklaks [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust.	Vorikonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud ravi alustamisel venetoklaksiga ja annuse tiitrimisfaasis (vt lõik 4.3). Nagu on juhendatud venetoklaksi ravimiteabes, tuleb stabiilse ööpäevase manustamise puhul venetoklaksi annust vähendada, soovitatav on jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.
Flukonasool (200 mg ööpäevas) [CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 57% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 79% Flukonasooli C_{max} ei ole kindlaks tehtud Flukonasooli AUC_{τ} ei ole kindlaks tehtud	Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole tõestatud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist.
Fenütoiin [CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija] 300 mg ööpäevas 300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*	Vorikonasooli C_{max} ↓ 49% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 69% Fenütoiini C_{max} ↑ 67% Fenütoiini AUC_{τ} ↑ 81% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 34% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini kooskasutamist on soovitatav vältida, välja arvatud juhtudel, kus saadav kasu ületab võimaliku riski. Soovitatav on fenütoiini plasmasisalduse hoolikas jälgimine. Fenütoiini koosmanustamine vorikonasooliga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või suukaudse manustamise korral 200 mg-lt 400 mg-ni kaks korda ööpäevas (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas) (vt lõik 4.2).
Letermoviir [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, et vorikonasooli efektiivsus ei kaoks.
Flukloksatsilliin [CYP450 indutseerija]	On teatatud vorikonasooli kontsentratsiooni olulisest vähenemisest plasmas.	Kui vorikonasooli samaaegset manustamist flukloksatsilliiniga ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse võimalikku vähenemist (nt terapeutilise ravimiseirega); vorikonasooli annust võib olla vaja suurendada.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Glasdegiib [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt glasdegiibi kontsentratsiooni plasmas ja QTc piknemise riski.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav sageli EKG-d jälgida (vt lõik 4.4).
Türosiini kinaasi inhibiitorid (sh aksitiniib, bosutiniib, kabozantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsükliib) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritud türosiini kinaasi inhibiitorite kontsentratsiooni plasmas.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada ja patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Antikoagulandid Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) [CYP2C9 substraat] Teised suukaudsed kumariinid (sh fenprokumoon, atsenokumarool) [CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]	Protrombiiniaja maksimaalne piknemine oli ligikaudu kahekordne Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda põhjustab protrombiiniaja piknemist.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja vajaduse korral kohandada antikoagulantide annust.
Ivakaftoor [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada ivakaftoori plasmasisaldust ja kõrvaltoimete risk suureneb.	Soovitatav on ivakaftoori annust vähendada.
Bensodiasepiinid [CYP3A4 substraadid] Midasolaam (0,05 mg/kg i.v. üksikannus) Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus) Teised bensodiasepiinid (sh triasolaam, alprasolaam)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami AUC _{0-∞} ↑ 3,7 korda Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami C _{max} ↑ 3,8 korda midasolaami AUC _{0-∞} ↑ 10,3 korda Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime piknemist.	Vajaduse korral peab kaaluma bensodiasepiinide annuse vähendamist.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Immunosupressandid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Siroliimus (2 mg üksikannus)</p> <p>Everoliimus [ka P-gp substraat]</p> <p>Tsöklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)</p> <p>Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda</p> <p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse plasmasisaldust.</p> <p>Tsöklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).</p> <p>Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiinitaset. Tsüklosporiinitaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiinitaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p> <p>Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimusetaset. Takroliimusetaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimusetaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p>
<p>Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Oksükodoon (10 mg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda</p>	<p>Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodooni) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutada opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Metadoon (32...100 mg 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%	Soovitatav on metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QTc-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamise.
Mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid (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%	Soovitatav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamise.
Omeprasool (40 mg ööpäevas)* [CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]	Omeprasooli C_{max} ↑ 116% Omeprasooli AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonasooli C_{max} ↑ 15% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.	Vorikonasooli annuse muutmise ei ole soovitatav. Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid* [CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor] Noretisteroon/etüüülöstradiool (1 mg / 0,035 mg ööpäevas)	Etüüülöstradiooli C_{max} ↑ 36% Etüüülöstradiooli AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterooni C_{max} ↑ 15% Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonasooli C_{max} ↑ 14% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitatav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Lühitoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid] Alfentaniil (20 µg/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga) Fentanüül (5 µg/kg üksikannusena)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüüli) annuse vähendamist. Soovitatav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Statiinid (nt lovastatiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kui vorikonasooli ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav kaaluda statiinide annuse vähendamist.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Sulfonüüluuread (sh tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) [CYP2C9 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hü poglückeemiat.	Soovitatav on veresuhkru hoolikas jälgimine. Vajaduse korral peab kaaluma sulfonüüluureate annuse vähendamist.
Vinka alkaloidid (sh vinkristiin ja vinblastiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka-alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab neurotoksilisust.	Vajaduse korral peab kaaluma vinka-alkaloidide annuse vähendamist.
Teised HIV-proteaaside inhibiitorid (sh sakvinaaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* [CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et vorikonasool võib pärssida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV-proteaasi inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d) (sh delavirdiin, nevirapiin)* [CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud näitavad, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi; samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tretinoiin [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada tretinoiini kontsentratsiooni ja kõrvaltoimete (aju pseudotuumor, hüperkaltsemia) tekkeriski.	Vorikonasooliga ravi ajal ja pärast selle lõpetamist on soovitatav tretinoiini annust vähendada.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) [mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor, tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 18% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada
Digoksiin (0,25 mg ööpäevas) [P-gp substraat]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Indinaviir (800 mg kolm korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor ja substraat]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↔ Vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Makroliidantibiootikumid		Annust ei ole vaja kohandada
Erütromütsiin (1 mg kaks korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor]	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	
Asitromütsiin (500 mg ööpäevas)	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli toime erütromütsiinile või asitromütsiinile ei ole teada.	

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Mükofenoolhape (1 g üksikannusena) [UDP-glükuronüültransferaasi substraat]	Mükofenoolhappe C_{max} ↔ Mükofenoolhappe AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannusena) [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).
Ranitidiin (150 mg kaks korda ööpäevas) [tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

VFEND'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid saadaval.

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

VFEND'i ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peaksid ravi ajal vorikonasooliga alati kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel VFEND'iga tuleb rinnaga toitmine kohe katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VFEND mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

See võib esile kutsuda ajutise iseloomuga ja mööduvaid nägemishäireid, sealhulgas nägemise ähmastumist, nägemisaistingu muutusi või selle tugevnemist ja/või fotofoobiat. Nimetatud sümptomite ilmnemisel 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 andmebaasil. Tegemist on heterogeense populatsiooniga, hõlmates hematoloogiliste kasvajatega patsiente, söögitoru kandidoosi 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, patoloogilised maksafunktsiooni analüüsid, hingamisraskused ja kõhuvalu.

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

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on ära toodud 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	pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		skvamoosrakuline vähk (sh naha SCC <i>in situ</i> ehk Bowenitõbi)*, **			
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luuüdihäire, lümfadenopaatia, eosinofiilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpötüreoidism	hüpertüreoidism	

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)
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeersed tursed	hüpoplükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, erutus, segasus			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krambid, minestus, treemor, hüpertoonia ³ , paresteesia, unisus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaalsed häired ⁵ , perifeerne neuropaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentsefalopaatia, Guillain-Barre sündroom, nüstagm	
Silma kahjustused	nägemiskahjustused ⁶	reetina verejooks	silmanärvi kahjustus ⁷ , papilli ödem ⁸ , okulogüüriline kriis, diploopia, skleriit, blefariit	nägemisnärvi atroofia, sarvkesta läbipaistmatus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			hüpakuusia, peapööritus, tinnitus		
Südame häired		supraventrikulaarne arütmia, tahhükardia, bradükardia	ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsades de pointes</i> , atrioventrikulaarne täielik blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamisraskused ⁹	äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			

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)
Seedetrakti häired	kõhulah- tistus, oksenda- mine, kõhuvalu , iiveldus	keeliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		
Maksa ja sapiteede häired	maksa- funkt- siooni analüüs- id e kõrvale- kalded	ikterus, kolestaatiline 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 , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsio- on (DRESS) ⁸ , angioödeem, aktiinkeratoos* , pseudopor- füüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütema- toosluupu- s*, tedretäh- nid*, lentiigod*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu	artriit, periostiit*,**		
Neerude ja kuseteede häired		äge neerupuudulikkus , hematuria	neerude tubulaarne nekroos, proteinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürekxia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	reaktsioon infusioonikohal, gripitaoline haigestumine		
Uuringud		vere kreatiniinisaldus e suurenemine	vere uureasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisaldus- duse suurenemine		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed.

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

¹ Sealhulgas febrilne 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 nägemisnärvu neuriiti. Vt lõik 4.4.

⁸ Vt lõik 4.4.

⁹ Sealhulgas düspnoe ja pingutusdüspnoe.

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

¹¹ Sealhulgas periorbitaalne turse, huuleturse ja suuturse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasoolraviga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduvate annuste manustamisel täheldati nägemishäirete 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 plasmakontsentratsioonidega ja/või annustega.

Nägemishäirete toimemehhanism on ebaselge, kuid suure tõenäosusega on selle tekkekoht silma võrkkestas. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, mille eesmärgiks oli selgitada vorikonasooli mõju silma võrkkesta funktsioonidele, kutsus vorikonasool esile laineamplituudi vähenemise elektoretinogrammis. Nimetatud uuring mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust. 29-päevase raviperioodi vältel ei täheldatud vabatahtlikel elektoretinogrammis täheldatud muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult vorikonasoolraviga lõpetamisel.

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

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel väga sageli, kuid kõigil neil oli tegemist tõsiste põhihaigustega ja nad said paralleelselt ka teisi ravimeid peale vorikonasooli. Enamikul juhtudest olid nahalööbed oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Ravi ajal VFEND'iga 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 vorikonasoolraviga tekib patsiendil nahalööve, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi VFEND'iga kohe katkestada. VFEND'i kasutamisel on täheldatud ka naha valgustundlikkuse muutumist, näiteks teträhnid, lentiigosid ja aktiinkeratoosi, seda eriti pikemaajasel kasutamisel (vt lõik 4.4).

VFEND'i pikemaajasel kasutamisel patsientidel on teatatud skvamooosrakulisest nahavähist (sh naha SCC-st *in situ* ehk Bowen'i tõvest), mille mehhanism ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni testid

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

Enamikul juhtudest normaliseerusid maksafunktsiooni testid vorikonasoolravi käigus kas ravimi annust vähendamata või seda vähendades (sealhulgas ravi katkestades).

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

Profülaktika

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

Lapsed

Vorikonasooli ohutust uuriti kliinilistes uuringutes 288 lapsel vanuses 2...<12 aastat (169) ja vanuses 12 kuni < 18 aastat (119), kellele manustati vorikonasooli profülaktiliselt (183) ja ravieesmärgil (105). Vorikonasooli ohutust uuriti täiendavatel lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat, keda jälgiti ravimi eriloaga kasutamise programmides (158 last). Vorikonasooli üldine ohutusprofiil lastel 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. Kahekümne kahel alla kaheaastasel 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 papilliödeem (1). Pärast ravimi turuletoomist on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Vorikonasooli spetsiifilist antidooti ei ole teada.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemne antimükootiline preparaat, triasooli derivaat, ATC-kood: J02AC03

Toimemehhanism

Vorikonasool on triasoolide rühma kuuluv seenevastane aine. Vorikonasooli esmaseks toimemehhanismiks on pärssida fungaalse tsütokroom P450 poolt vahendatud 14 alfa-lanosterooli

demetülatsioon, mis kujutab endast hädavajalikku etappi fungaalse ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kuhjumine on vastavuses hilisema ergosterooli sisalduse 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

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

Kliinilistest uuringutest pärit andmete farmakokineetilis-farmakodünaamiline analüüs on tuvastanud positiivseid seoseid plasma vorikonasooli sisalduse ja maksatalitluse näitajate kõrvalekalde ning nägemishäirete vahel. Annuse kohandamist ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Üksikjuhtumitel on kasutatud (sageli kas täieliku või osalise reageerimisega ravile) veel teiste seeninfektsioonide raviks: *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoshizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, kaasa arvatud *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporum spp.*, sealhulgas *T. beigelii*.

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

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

Murdepunktid

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

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

Vorikonasooli *in vitro* toime *Candida*-perekonna liikidele ei ole siiski ühetaoline. Konkreetselt on *C. glabrata* flukonasooliresistentsete isolaatide korral vorikonasooli minimaalselt inhibeeriv

kontsentratsioon suurem kui flukonasoolitundlikel isolaatidel. Sellepärast tuleb *Candida* korral kindlasti proovida tekitaja määrata liigi täpsusega. Kui seenevastase tundlikkuse määramine on võimalik, siis võib MIC tulemuste tõlgendamisel kasutada Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) MIC piiri kriteeriume.

EUCAST-i MIC piirid

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

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* antifungitsiidset toimet *Aspergillus spp.* suhtes. Avatud, randomiseeritud, multitsentrilises uuringus 277-l immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse aspergilloosi patsiendil osutus 12-nädalane ravi vorikonasooliga tõhusamaks kui konventsionaalne ravi amfoteritsiin B-ga, samuti täheldati vorikonasooligrupis kõrgemat elulemuse määra. Vorikonasooli manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse löökannusena 6 mg/kg kohta iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg kohta iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. Keskmine vorikonasooli

intravenoosse ravi kestus oli 10 päeva (vahemikus 2...85 päeva). Keskmine vorikonasooli suukaudse ravi kestus oli 76 päeva (vahemikus 2...232 päeva) pärast intravenooset ravi.

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

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

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

Kandidateemia mitte-neutropeenilistel patsientidel

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

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

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

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

Masked ravimresistentse Candida-infektsioonid

Uuringus osales 55 patsienti raske ravimresistentse süsteemse *Candida*-infektsiooniga (kaasa arvatud kandidateemia, dissemineerunud kandidoos ja muud invasiivse kandidoosi 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*-kandidoosi vormide korral täheldati reageerivust ravile kolmel juhul kolmest *C. krusei*-infektsiooni korral (täielik reageerivus) ja kuuel juhul kaheksast *C. glabrata*-infektsiooni korral

(5 täielikku ja üks osaline reageerivus). Kliiniliselt täheldatud efektiivsust toetasid ka mõningad individuaalse tundlikkuse andmed.

Scedosporium- ja Fusarium-infektsioonid

Vorikonasool on osutunud efektiivseks järgmiste harvaesinevate seeninfektsioonide tekitajate suhtes:

Scedosporium spp.: *S. apiospermium*'i poolt tekitatud infektsioonide ravis osutus vorikonasool efektiivseks 16 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 ühel patsiendil kolmest, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sealhulgas *Scedosporium spp.* poolt.

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

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

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

Vorikonasooli võrreldi itrakonasooliga kui esmast profülaktikavahendit avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas täiskasvanuid ja teismelisi allogeense HSCT saajaid, kellel ei esinenud eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni. Edukust defineeriti kui võimet jätkata uuringuravimi profülaktikalist võtmist 100 päeva pärast HSCT-d (ilma > 14 päevase katkestamiseta) ja elulemist 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**
Tegi läbi vähemalt 100-päevase profülaktika uuringuravimiga	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Elas 180. päeval	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
180. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
100. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon 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

Müeloblatiivsete haiguste raviskeemid

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

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

** Mittehalvemust on näidatud 5%-list piiri kasutades

*** Osakaalude erinevus ja 95% CI saadi pärast randomiseerimisega korrigeerimist

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

Vorikonasooli uuriti teisese profülaktikavahendina avatud mittevõrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas täiskasvanud allogeense HSCT saajaid, kellel esines tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon. Esmane tulemusnäitaja oli tõestatud ja tõenäolise invasiivse seeninfektsiooni esinemise määr esimesel aastal pärast HSCT-d. MITT rühma kuulus 40 eelnevalt esinenud invasiivse seeninfektsiooniga patsienti, sh 31 aspergilloosi, 5 kandidaasi 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 üldine esinemissagedus pärast 6-nädalast ravi 64,3% (9/14), üldise ravivastuse sagedus patsientidel vanuses 2 kuni < 12 aastat 40% (2/5) ja patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat 77,8% (7/9). Invasiivse kandidoosiga, sealhulgas kandidateemiaga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 85,7% (6/7) ja söögitoru

kandidoosiga patsientidel oli üldise ravivastuse esinemissagedus ravi lõpus 70% (7/10). Ravivastuse üldine esinemissagedus (invasiivse kandidoosi, sealhulgas kandidoosia, 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 uuritava ei ületanud intervall potentsiaalselt kliiniliselt olulist läve 500 millisekundit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Vorikonasooli farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel, spetsiifilistel patsientide gruppidel ja seeninfektsioonidega patsientidel. 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 kohta. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg kohta. Soovitavate suukaudsete või intravenoossete küllastusannuste kasutamisel saavutatakse plasma püsikontsentratsiooni lähedane vorikonasooli plasmakontsentratsioon juba esimese 24 tunni jooksul. Kui vorikonasooli ei manustata küllastavas annuses, saavutatakse plasma püsikontsentratsioon (vorikonasooli kaks korda ööpäevas manustades) enamikul inimestest kuuendaks ravipäevaks.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub vorikonasool kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Vorikonasooli suhteline 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 umbes 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.

Eri indiviidide vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on äärmiselt suured.

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

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

Eritumine

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

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

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

Farmakokineetika spetsiifilistel patsientide gruppidel

Soolised erinevused

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

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

Eakad

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

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

Lapsed

Soovitav suukaudne annus lastel ja noorukitel põhineb 112 immuunpuudulikkusega lapsel vanuses 2...<12 aastat ja 26 immuunpuudulikkusega noorukil vanuses 12...<17 aastat läbi viidud 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 isikute vahelist varieeruvust võrreldes täiskasvanutega.

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

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Childi-Pugh B klass) indiviididel, kelle vorikonasooli säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli AUC_{τ} väärtus võrdlemisi sarnane. Andmed vorikonasooli farmakokineetika kohta raske maksatsirroosiga (Childi-Pugh C klass) 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 antimükotiliste 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 toimetele. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat
Preželatiniseerituditärklis
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Glütserooltriatsetaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/02/212/001-009
EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/02/212/013-021
EU/1/02/212/037-045

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 200 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 200 mg vorikonasooli.

Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 10 mg vorikonasooli. Pärast kontsentraadi valmistamist on vajalik edasine lahjendamine enne manustamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks vial sisaldab 221 mg naatriumi.

Üks vial sisaldab 3200 mg tsüklodekstriini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber: valge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

VFEND 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 ravis (sealhulgas *C. krusei* poolt põhjustatud infektsioonid).

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

VFEND'i 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, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Soovitav infundeerimise kiirus on 3 mg/kg tunnis, manustatuna 1...3 tunni vältel.

VFEND on saadaval ka 50 mg ja 200 mg polümeerikattega tablettidena ning 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulbrina.

Ravi
Täiskasvanud

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

Täpsemad juhised soovitatavate annuste kohta on toodud alljärgnevas tabelis:

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

*Patsiendid vanuses 15 aastat ja üle selle.

Ravi kestus

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

Annuse kohandamine (täiskasvanud)

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 ööpäevaseid annuseid järk-järgult 50 mg kaupa kuni säilitusannuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (või 100 mg-ni kaks korda ööpäevas alla 40 kg kaaluvatel 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:

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

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

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

Kõik teised noorukid (12...14-aastased ja ≥ 50 kg; 15...17-aastased sõltumata kehamassist).
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 neutropeenia 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 kasu-riski 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 ja 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 raskekujulise neerufunktsiooni langusega patsientidel (kreatiiniini kliirens <50 ml/min) võib organismis kuhjuda VFEND'i intravenoosel ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD. Nimetatud patsientidel tuleks kasutada vorikonasooli tablette välja arvatud juhul, kui intravenoosel

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

VFEND'i intravenoosses ravimvormis kasutatav kandjaaine SBECD on hemodialüüsitav kliirensiga 55 ml/min.

Maksakahjustus

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

Raskekujulise maksatsirroosiga patsientidel (Childi-Pugh klassifikatsiooni C klass) ei ole vorikonasooliga uuringuid tehtud.

VFEND'i ohutuse kohta patsientidel, kellel esinevad patoloogilised maksatalitluse näitajad (aspartaadi aminotransferaas [ASAT],alaniini aminotransferaas [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, nagu näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksapuudulikkusega patsientidel VFEND'i 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

VFEND'i kasutamise ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta 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 VFEND'i pulber infusioonilahuse valmistamiseks süstevees lahustada ja täiendavalt lahjendada (vt lõik 6.6). VFEND ei ole mõeldud manustamiseks boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

VFEND'i väljakirjutamiseks patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma seentevastaste preparaatide suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Ravi kestus

Ravi kestus VFEND'i intravenoosse formulatsiooniga ei tohiks väldata kauem kui 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, kardiomiopaatia, hüpokaleemia ning samaaegselt teiste ravimite tarvitamine, mis võisid kõrvaltoime tekkimisele kaasa aidata. Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esinevad potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid:

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

Intravenoosse infusiooniga seonduvad reaktsioonid

Vorikonasooli intravenoosse formulatsiooni 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 (sealhulgas 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. Maksatalitluse häired on tavaliselt olnud mõõduva iseloomuga, taandarenedes ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

VFEND'i saavaid patsiente tuleb maksatoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel VFEND'iga 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 kasulikkuse ja riski hindamise tulemusel ravi jätkub (vt lõik 4.2), võib jälgimissagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksatalitluse näitajad ei ole muutunud.

Kui maksatalitluse näitajad oluliselt suurenevad, peab ravi VFEND'iga lõpetama, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkuse ja riski meditsiiniline hindamine õigustab ravi jätkamist sellel patsiendil.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus
Peale selle on VFEND'i seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega nagu tedretähnid, lentiigod ja aktiiniline keratoos, ja pseudoporfüüriaga. Fotosensibiliseerivate ravimite (nt metotreksaat jne) samaaegsel kasutamisel võib suurened nahareaktsioonide/toksilisuse tekkerisk. Patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal VFEND'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 VFEND'iga lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi teiste seentevastaste ravimitega ja suunata patsient dermatoloogi juurde. Kui VFEND'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 VFEND'i kasutamine lõpetada (vt allpool lõiku „Pikaajaline ravi“).
- Rasked nahareaktsioonid
Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi VFEND'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 VFEND'iga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pikaajalisel ravil VFEND'iga on teatatud naha skvamooosrakulisest 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 fosfaasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad periostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist VFEND'iga (vt lõik 4.8).

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Raporteeritud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sealhulgas ähmane nägemine, nägemisnärvipõletik ja papilli ödeem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis patsientidel on VFEND-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, sealhulgas kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniinisaldust.

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (näiteks hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon), tuleb ravi ajal VFEND'iga hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras tuleb jälgida amülaasi- või lipaasi aktiivsust seerumis.

Lapsed

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

- Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed (kaasaarvatud SCC)
Fototoksiliste reaktsioonide sagedus on suurem lastel. Kuna on teatatud skvamooosrakulise vähi esinemise sagenemisest, on selles patsiendirühmas õigustatud rangemate päiksekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused, nagu pigmendilaigud või tedretähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline jälgimine ka pärast ravi katkestamist.

Profülaktika

Raviga seotud kõrvaltoimete korral (hepatotoksilisus, rasked nahareaktsioonid, sh fototoksilisus, ja skvamooosrakuline vähk, rasked või pikaajalised nägemishäired ning periostiit) tuleb kaaluda

vorikonasoolravi lõpetamist ja muude seentevastaste ravimite kasutamist.

Fenütoiin (CYP2C9 poolt metaboliseeritav ravim ja tugev CYP450 indutseerija)

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

Efavirens (CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Glasdegiib (CYP3A4 substraat)

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

Türosiini kinaasi inhibiitorid (CYP3A4 substraat)

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

Rifabutiin (tugev CYP450 indutseerija)

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

Ritonaviir (tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Everoliimus (CYP3A4 substraat, P-gp substraat)

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

Metadoon (CYP3A4 substraat)

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

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Avaldatud sõltumatus uuringus pikenes alfentaniili toime neli korda, kui alfentaniili manustati koos vorikonasooliga. Vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine põhjustas fentanüüli keskmise kõveraaluuse pindala ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist. Seega võib osutada vajalikuks opiaatide kõrvaltoimete 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 kõrvaltoimete 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 kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab 221 mg natriumi ühes viaalis, mis on võrdne 11%-ga WHO poolt soovitatud natriumi 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.

Kuna tsüklodekstriinid erituvad neerude kaudu, 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 või vähendada vorikonasooli plasmasisaldust, samuti võib vorikonasool 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 koostoimeuuringute ajal tervetel täiskasvanud meesisikutel (kui ei ole täpsustatud teisiti) kasutati suukaudse vorikonasooli manustamist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas mitme annusena püsikontsentratsiooni saavutamiseni. Need tulemused kehtivad ka teiste populatsioonide ja manustamisteede korral.

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

Koostoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on toodud vorikonasooli ja teiste ravimite koostoimed (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_t , AUC_0-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 <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin ja ivabradiin <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib nende ravimite suurenenud plasmasisaldus põhjustada QTc-intervalli pikenedamist ja harvadel juhtudel ka <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (sh fenobarbitaal, mefobarbitaal) <i>[tugevad CYP450 indutseerijad]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) <i>[CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i> Efavirensi 400 mg ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas* Efavirensi 300 mg ööpäevas manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*	Efavirensi C_{max} ↑ 38% Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonasooli C_{max} ↓ 61% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 77% Võrdluses efavirensiga annuses 600 mg ööpäevas Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 23% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 7%	Vorikonasooli standardannuste ja efavirensi kooskasutamine 400 mg ööpäevas või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vorikonasooli koosmanustamine efavirensiga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni kaks korda ööpäevas ja efavirensi annust vähendatakse 300 mg-ni ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Tungaltera alkaloidid (sh ergotamiin ja dihidroergotamiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust e ergotismi.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Lurasidoon <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Naloksegool <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Rifabutiin <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i></p> <p>300 mg ööpäevas</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg kaks korda ööpäevas)*</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 69%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg BID, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195%</p> <p>Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid.</p> <p>Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas intravenoosse või 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele) (vt lõik 4.2).</p> <p>Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveit).</p>
<p>Rifampitsiin (600 mg ööpäevas) <i>[tugev CYP450 indutseerija]</i></p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 93%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) <i>[tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i></p> <p>Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 66%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25%</p> <p>Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13%</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 24%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus kasulikkuse/riski hindamise alusel on vorikonasooli kasutamine õigustatud.</p>
<p>Naistepuna <i>[CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</i></p> <p>300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Tolvaptaan [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Venetoklaks [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust.	Vorikonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud ravi alustamisel venetoklaksiga ja annuse tiitrimisfaasis (vt lõik 4.3). Nagu on juhendatud venetoklaksi ravimiteabes, tuleb stabiilse ööpäevase manustamise puhul venetoklaksi annust vähendada, soovitatav on jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.
Flukonasool (200 mg ööpäevas) [CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 57% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 79% Flukonasooli C_{max} ei ole kindlaks tehtud Flukonasooli AUC_{τ} ei ole kindlaks tehtud	Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole tõestatud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist.
Fenütoiin [CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija] 300 mg ööpäevas 300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*	Vorikonasooli C_{max} ↓ 49% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 69% Fenütoiini C_{max} ↑ 67% Fenütoiini AUC_{τ} ↑ 81% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 34% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini kooskasutamist on soovitatav vältida, välja arvatud juhtudel, kus saadav kasu ületab võimaliku riski. Soovitatav on fenütoiini plasmasisalduse hoolikas jälgimine. Fenütoiini koosmanustamine vorikonasooliga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või suukaudse manustamise korral 200 mg-lt 400 mg-ni kaks korda ööpäevas (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas) (vt lõik 4.2).
Letermoviir [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, et vorikonasooli efektiivsus ei kaoks.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Flukloksatsilliin <i>[CYP450 indutseerija]</i>	On teatatud vorikonasooli kontsentratsiooni olulisest vähenemisest plasmas.	Kui vorikonasooli samaaegset manustamist flukloksatsilliiniga ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse võimalikku vähenemist (nt terapeutilise ravimiseirega); vorikonasooli annust võib olla vaja suurendada.
Glasdegiib <i>[CYP3A4 substraat]</i>	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 EKG-d jälgida (vt lõik 4.4).
Türosiini kinaasi inhibiitorid (sh aksitiniib, bosutiniib, kabozantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsükliib) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritud türosiini kinaasi inhibiitorite kontsentratsiooni plasmas.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada ja patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Antikoagulandid Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) <i>[CYP2C9 substraat]</i> Teised suukaudsed kumariinid (sh fenprokumoon, atsenokumarool) <i>[CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]</i>	Protrombiiniaja maksimaalne pikenemine oli ligikaudu kahekordne Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda põhjustab protrombiiniaja pikenemist.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja vajaduse korral kohandada antikoagulantide annust.
Ivakaftoor <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada ivakaftoori plasmasisaldust ja kõrvaltoimete risk suureneb.	Soovitatav on ivakaftoori annust vähendada.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Bensodiasepiinid <i>[CYP3A4 substraadid]</i></p> <p>Midasolaam (0,05 mg/kg i.v. üksikannus)</p> <p>Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus)</p> <p>Teised bensodiasepiinid (sh triasolaam, alprasolaam)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 korda</p> <p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami C_{max} ↑ 3,8 korda midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 korda</p> <p>Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikenemist.</p>	<p>Vajaduse korral peab kaaluma bensodiasepiinide annuse vähendamist.</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Immunosupressandid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Siroliimuse (2 mg üksikannus)</p> <p>Everoliimuse [ka P-gp substraat]</p> <p>Tsöklosporiin (stabiilsetel neerutrapiantide retsipiendidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)</p> <p>Takroliimuse (0,1 mg/kg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda</p> <p>Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse plasmasisaldust.</p> <p>Tsöklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).</p> <p>Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiinitaset. Tsüklosporiinitaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiinitaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p> <p>Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimusetaset. Takroliimusetaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimusetaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u></p>
<p>Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Oksükodooni (10 mg üksikannus)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda</p>	<p>Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodooni) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutada opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.</p>

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Metadoon (32...100 mg ööpäevas) <i>[CYP3A4 substraat]</i>	R-metadooni (aktiivne) C_{max} ↑ 31% R-metadooni (aktiivne) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadooni C_{max} ↑ 65% S-metadooni AUC_{τ} ↑ 103%	Soovitav on metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QTc-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamine.
Mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid (MSPVA-d) <i>[CYP2C9 substraadid]</i> Ibuprofeen (400 mg üksikannus) Diklofenak (50 mg üksikannus)	S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20% S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenaki C_{max} ↑ 114% Diklofenaki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamine.
Omeprasool (40 mg ööpäevas)* <i>[CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]</i>	Omeprasooli C_{max} ↑ 116% Omeprasooli AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonasooli C_{max} ↑ 15% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.	Vorikonasooli annuse muutmine ei ole soovitatav. Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid* <i>[CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor]</i> Noretisteroon/etüüülöstradiool (1 mg / 0,035 mg ööpäevas)	Etüüülöstradioli C_{max} ↑ 36% Etüüülöstradioli AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterooni C_{max} ↑ 15% Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonasooli C_{max} ↑ 14% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Lühitoimelised opioidid <i>[CYP3A4 substraadid]</i> Alfentaniil (20 µg/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga) Fentanüül (5 µg/kg üksikannusena)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüüli) annuse vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Statiinid (nt lovastatiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kui vorikonasooli ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav kaaluda statiinide annuse vähendamist.

Ravim <i>[Koostoime mehhanism]</i>	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Sulfonüüluuread (sh tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) <i>[CYP2C9 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hü poglükeemiat.	Soovitatav on veresuhkru hoolikas jälgimine. Vajaduse korral peab kaaluma sulfonüüluureate annuse vähendamist.
Vinka alkaloidid (sh vinkristiin ja vinblastiin) <i>[CYP3A4 substraadid]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka-alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab neurotoksilisust.	Vajaduse korral peab kaaluma vinka-alkaloidide annuse vähendamist.
Teised HIV-proteaaside 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 ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d) (sh delavirdiin, nevirapiin)* <i>[CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]</i>	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud näitavad, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi; samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tretinoiin <i>[CYP3A4 substraat]</i>	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada tretinoiini kontsentratsiooni ja kõrvaltoimete (aju pseudotuumor, hüperkaltseemia) tekkeriski.	Vorikonasooliga ravi ajal ja pärast selle lõpetamist on soovitatav tretinoiini annust vähendada.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) <i>[mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor, tõstab mao pH taset]</i>	Vorikonasooli C_{max} ↑ 18% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada
Digoksiin (0,25 mg ööpäevas) <i>[P-gp substraat]</i>	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Indinaviir (800 mg kolm korda ööpäevas) <i>[CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</i>	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↔ Vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
Makroliidantibiootikumid Erütromütsiin (1 mg kaks korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor] Asitromütsiin (500 mg ööpäevas)	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
Mükofenoolhape (1 g üksikannusena) [UDP-glükuronüültransferaasi substraat]	Mükofenoolhappe C_{max} ↔ Mükofenoolhappe AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannusena) [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).
Ranitidiin (150 mg kaks korda ööpäevas) [tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

VFEND'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid saadaval.

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

VFEND'i ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peaksid ravi ajal vorikonasooliga alati kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel VFEND'iga tuleb rinnaga toitmine kohe katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VFEND mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See võib esile kutsuda ajutise iseloomuga ja mööduvaid nägemishäireid, sealhulgas nägemise ähmastumist, nägemisaistingu muutusi või selle tugevnemist ja/või fotofoobiat. Nimetatud sümptomite ilmnemisel 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 andmebaasil. Tegemist on heterogeense populatsiooniga, hõlmates hematoloogiliste kasvajatega patsiente, söögitoru kandidoosi 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, patoloogilised maksatalitluse analüüsid, hingamisraskused ja kõhuvalu.

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

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on ära toodud 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 olemasole vate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	Pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		skvamoosrakuline vähk (sh naha SCC <i>in situ</i> ehk Bowen'i tõbi)*,**			

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 olemasole vate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luüdihaire, lümfadenopaatia, eosinofilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpötüreoidism	hüpertüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Perifeer- sed tursed	hüpoplükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, erutus, segasus			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krambid, minestus, treemor, hüpertoonia ³ , paresteesia, unisuus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaal- sed häired ⁵ , perifeerne neuroopaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentsefa- lopaatia, 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, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsades de pointes</i> , atrioventriku- laarne täielik blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	

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 olemasole vate andmete alusel)
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamisraskused ⁹	äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			
Seedetrakti häired	kõhulahatus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	keeliit, düspepsia, kõhukinnisus, gingiviit	peritoniit, pankreatiit, keeleturse, duodeniit, gastroenteriit, glossiit		
Maksa ja sapiteede häired	maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded	ikterus, kolestaatiline ikterus, hepatiit ¹⁰	maksapuudulikkus, hepatomegalia, koletsüstiit, kolelitiaas		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve	eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, makulopapuloosne lööve, sügelus, erüteem, fototoksilisus**	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁸ , purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makuloosne lööve, ekseem	toksiline epidermolüüs, angioödem ⁸ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ⁸ , aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria, multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütematoosluupus*, tedretähhid*, lentiigod*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu	Artriit, periostiit*,**		
Neerude ja kuseteede häired		äge neerupuudulikkus, hematuuria	neerude tubulaarne nekroos, proteinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürekxia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	reaktsioon infusioonikohal, gripitaoline haigestumine		

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 olemasole vate andmete alusel)
Uuringud		vere kreatiniinisaldus e suurenemine	vere uureasisalduse 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 nägemisnärvu neuriiti. Vt lõik 4.4.

⁸ Vt lõik 4.4.

⁹ Sealhulgas düspnoe ja pingutusdüspnoe.

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

¹¹ Sealhulgas periorbitaalne turse, huuleturse ja suuturse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasoolraviga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduvate annuste manustamisel täheldati nägemishäirete 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 plasmakontsentratsioonidega ja/või annustega.

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

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

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel väga sageli, kuid kõigil neil oli tegemist tõsiste põhihaigustega ja nad said paralleelselt ka teisi ravimeid peale vorikonasooli. Enamikul juhtudest olid nahalööbed oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Ravi ajal VFEND'iga on täheldatud selliseid raskeid nahareaktsioone (SCARs) nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)

(aeg-ajalt), toksiline epidermolüüs (TEN) (harv), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (harv) ja multiformne erüteem (harv) (vt lõik 4.4).

Kui vorikonasoolravi ajal tekib patsiendil nahalööve, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi VFEND'iga kohe katkestada. VFEND'i kasutamisel on täheldatud ka naha valgustundlikkuse muutumist, näiteks tedretähti, lentiigosid ja aktiivset keratoosi, seda eriti pikemaajasel kasutamisel (vt lõik 4.4).

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

Maksafunktsiooni testid

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

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

Intravenoosse infusiooniga seonduvad reaktsioonid

Vorikonasooli intravenoosse formulatsiooni manustamisel tervetele vabatahtlikele on täheldatud anafülaktoideid reaktsioone, sealhulgas kuumatunnet, palavikku, higistamist, tahhükardiat, pitsitustunnet rindkeres, 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, kellele 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 lastel 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. Kahekümne kahel alla kaheaastasel 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 papilliõdeem (1).

Pärast ravimi turuletoomist on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Vorikonasooli spetsiifilist antidooti ei ole teada.

Vorikonasool on dialüüsitav kliirensiga 121 ml/min. VFEND'i intravenoosses formulatsioonis 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 rühm: süsteemne antimükootiline preparaat, triasooli derivaat, 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 ergosterooli sisalduse 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 ng/ml (kvartiilide vaheline ulatus 1193...4380 ng/ml) ja 3742 ng/ml (kvartiilide vaheline ulatus 2027...6302 ng/ml). Positiivset seost vorikonasooli keskmise, maksimaalse või minimaalse plasmasisalduse ning efektiivsuse vahel ei ole raviuuringutes leitud ja seda seost ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliinilistest uuringutest pärit andmete farmakokineetilis-farmakodünaamiline analüüs on tuvastanud positiivseid seoseid plasma vorikonasooli sisalduse ja maksatalitluse näitajate kõrvalekalde ning nägemishäirete vahel. Annuse kohandamist ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Üksikjuhtumitel on kasutatud (sageli kas täieliku või osalise reageerimisega ravile) veel teiste seeninfektsioonide ravis: *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoshizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, kaasa arvatud *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporum spp.*, sealhulgas *T. beigelii*.

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

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

Murdepunktid

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

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

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

EUCAST-i MIC piirid

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

¹ Tüved, mille korral MIC väärtused ületavad tundlikkuse / vahepealse tundlikkuse (S/I) piiri, esinevad harva või ei ole neist seni teatatud. Samastamise ja antifungaalse tundlikkuse teste tuleb kõigil sellistel isolaatidel korrata ja kui tulemus kinnitub, siis saata isolaat referentlaborisse. Seni, kuni pole saadud tõestusmaterjali kliinilise ravivastuse kohta kinnitatud isolaatide puhul, mille MIC on kehtivatest resistentuse piiridest suurem, peab teatama neist kui resistentsetest. Alljärgnevalt

nimetatud liikidest tingitud infektsioonide korral saavutati 76% kliiniline ravivastus, kui MIC oli epidemioloogilistest piiridest väiksem või sellega võrdne. Seega peetakse *C. albicans*'i, *C. dubliniensis*'e, *C. parapsilosis*'e ja *C. tropicalis*'e metsikut tüüpi populatsioone tundlikeks.

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

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

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

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

⁶ Liigiga mitteseotud piire ei ole määratud.

Kliiniline kogemus

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

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosipatsientidel

Vorikonasool avaldab *in vitro* antifungitsiidset 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 kohta iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg kohta iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. Keskmise vorikonasooli intravenoosse ravi kestus oli 10 päeva (vahemikus 2...85 päeva). Keskmise vorikonasooli suukaudse ravi kestus oli 76 päeva (vahemikus 2...232 päeva) pärast intravenooset ravi.

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

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

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

Kandideemia mitte-neutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli efektiivsust kandideemia primaarses ravis võrreldes režiimiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenilist patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandideemiaga, kellest 248 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) uuritavate ravimite suhtes pimemeetodil, kui kõigi infektsiooninähtude ja -sümptomite lahenemist/paranemist koos *Candida* hävitamisega veres ja nakatatud sügavates kudedes 12. nädalal pärast ravi lõppu (EOT). Patsiente, kes ei läbinud hindamist 12. nädalal, hinnati edututeks. Selles analüüsis esines edukas vastus 41% patsientidest mõlemas rühmas.

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

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

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

Masked ravimresistentsed Candida-infektsioonid

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

Scedosporium- ja *Fusarium*-infektsioonid

Vorikonasool on osutunud efektiivseks järgmiste harvaesinevate seeninfektsioonide tekitajate suhtes:

Scedosporium spp.: *S. apiospermium*'i poolt tekitatud infektsioonide ravis osutus vorikonasool efektiivseks 16 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 ühel patsiendil kolmest, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sealhulgas *Scedosporium spp.* poolt.

Fusarium spp.: Vorikonasool osutus efektiivseks 7 patsiendil 17-st (3 juhul oli tegemist täieliku ja 4 juhul osalise reageerivusega ravile). Nimetatud seitsmest patsiendist kolmel oli tegemist silma, ühel 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 eelpool mainitud harvaesinevate seeninfektsioonide raviks vorikonasooli said, olid eelneva antimükootilise ravi suhtes kas täiesti tundetud või resistentset.

Invasiivsete seeninfektsioonide esmane profülaktika – efektiivsus HSCT saajatel, kellele 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, kellele 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 müeloblatiivsete haiguste raviskeeme. Profülaktikat uuringuravimiga alustati kohe pärast HSCT-d: 224 said vorikonasooli ja 241 said itrakonasooli. Uuringuravimi profülaktika

mediaankestus oli MITT rühmas 96 päeva vorikonasooli puhul ja 68 päeva itrakonasooli puhul.

Edukuse määrad ja muud teised tulemusnäitajad on esitatud järgmises tabelis:

Uuringu tulemusnäitajad	Vorikonasool N = 224	Itrakonasool N = 241	Osakaalude erinevus ja 95% usaldusvahemik (CI)	P-väärtus
Edukus 180. päeval*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Edukus 100. päeval	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Tegi läbi vähemalt 100-päevase profülaktika uuringuravimiga	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Elas 180. päeval	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
180. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
100. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon 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 teise profülaktika – efektiivsus HSCT patsientidel, kellel ei esine eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni

Vorikonasooli uuriti teise profülaktikavahendina avatud mittevõrdlevas mitmekeskses 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 kandidemia, 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 kandidemia ja söögitoru kandidoosiga, mis vajab kas esmast või päästvat ravi, ja kellest 17 patsienti kaasati MITT-analüüsidesse. Invasiivse aspergilloosiga patsientidel oli üldise ravivastuse üldine esinemissagedus pärast 6-nädalast ravi 64,3% (9/14), üldise ravivastuse esinemissagedus patsientidel vanuses 2 kuni < 12 aastat 40% (2/5) ja patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat 77,8% (7/9). Invasiivse kandidoosiga, sealhulgas kandidemiaga 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 kandidemia, 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 käsitlenud kliinilised uuringud

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Vorikonasooli farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel, spetsiifilistel patsientide gruppidel ja seeninfektsioonidega patsientidel. 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 kohta. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg kohta. Soovitavate suukaudsete või intravenoossete küllastusannuste kasutamisel

saavutatakse plasma püsikontsentratsiooni lähedane vorikonasooli plasmakontsentratsioon juba esimese 24 tunni jooksul. Kui vorikonasooli ei manustata küllastavas annuses, saavutatakse plasma püsikontsentratsioon (vorikonasooli kaks korda ööpäevas manustades) enamikul inimestest kuuendaks ravipäevaks.

Imendumine

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

Jaotumine

Vorikonasooli jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on hinnanguliselt 4,6 l/kg, mis lubab oletada ulatuslikku jaotumist kudesse. Plasmavalkudega seondub umbes 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.

Eri indiviidide vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on äärmiselt suured.

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

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

Eritumine

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

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

Farmakokineetika spetsiifilistel patsientide gruppidel

Soolised erinevused

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus täheldati noortel tervetel naistel vastavalt 83% ja 113% võrra kõrgemaid C_{max} -i ja AUC_{τ} väärtusi kui noortel tervetel meestel (vanuses 18...45 aastat).

Samas uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eakate tervete naiste ja eakate tervete meeste (≥ 65 aastased) C_{\max} -i ja AUC_{τ} väärtuste vahel.

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

Eakad

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

Kliinilistes uuringutes 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 farmakokineetilise uuringust saadud andmete populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Kolmes laste farmakokineetilises uuringus hinnati korduva intravenoosse 3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg annuse kaks korda ööpäevas ja korduva suukaudse (kasutades suukaudset suspensiooni pulbrit) 4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg annuse kaks korda ööpäevas manustamist. Ühes noorukite farmakokineetilises uuringus hinnati intravenoossele algannusele 6 mg/kg i.v kaks korda ööpäevas esimesel päeval järgnenud 4 mg/kg intravenoosse annuse kaks korda ööpäevas ning 300 mg suukaudsete tablettide kaks korda ööpäevas manustamist. Laste vahel esines suuremat isikute vahelist varieeruvust võrreldes täiskasvanutega.

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

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

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

Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka kuni raskekujulise neerufunktsiooni langusega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 2,5 mg/dl) võib organismis kuhjuda VFEND'i intravenoosses formulatsioonis kasutatav kandjaaine SBECD (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

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

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Childi-Pugh B klass) indiviididel, kelle vorikonasooli säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli AUC_τ väärtus võrdlemisi sarnane. Andmed vorikonasooli farmakokineetika kohta raske maksatsirroosiga (Childi-Pugh C klass) 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 toimetele. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

Prekliinilistes uuringutes on leitud, et VFEND'i intravenooses formulatsioonis 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 VFEND'i intravenoosne formulatsioon võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone. Üldkasutatavates genotoksilisuse ja reproduktiivse toksilisuse uuringutes ei täheldatud SBECD poolt inimesele erilist ohtu. Kartsinogeensusuuringuid ei ole SBECDga läbi viidud. SBECD-s leiduv lisandaine on närilistel osutunud alküleerivaks mutageeniks ja võimalikuks kartsinogeeniks. Nimetatud lisandainel võib olla kartsinogeenne toime ka inimesele. Seetõttu ei tohiks ravi VFEND'i intravenoosse formulatsiooniga väldata kauem kui 6 kuud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium (SBECD).

6.2 Sobimatus

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

Veretooted ja elektrolüütide kontsentreeritud lühiajalised infusioonilahused:

Elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia) tuleb korrigeerida enne vorikonasoolravi alustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). VFEND'i ei tohi manustada samaaegselt koos ükskõik milliste veretoodete või elektrolüütide kontsentreeritud lühiajaliste infusioonilahustega, isegi kui kaks infusiooni jooksevad erinevates voolikutes.

Täielik parenteraalne toitmine:

Täielikku parenteraalset toitmist (TPN) ei pea VFEND'i kasutamise ajal katkestama, kuid seda tuleb infundeerida eraldi vooliku kaudu. Mitme valendikuga kateetri kaudu infundeerimisel tuleb TPNi manustada teisest pordist kui VFEND'i.

VFEND'i ei tohi lahjendada 4,2% naatriumbikarbonaadi infusiooniga.

VFEND'i sobivust teiste naatriumbikarbonaadi kontsentratsioonidega ei ole uuritud.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis), välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Uuringutes on leitud, et lahuse kontsentraat on temperatuuril 2°C...8 C keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 24 tunni vältel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Lahustamata viaal ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kummistopperi, alumiiniumkorgi ja plastmasstihendiga 30 ml I tüüpi läbipaistev klaasviaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pulber lahustatakse 19 ml süsteveega või 19 ml 0,9%-lise (9 mg/ml) naatriumkloriidi infusioonilahusega, saades 20 ml selget kontsentreeritud lahust, mis sisaldab 10 mg/ml vorikonasooli. VFEND'i viaali ei tohi kasutada, kui vaakum ei tõmba lahendusvedelikku viaali. Lahustamiseks on soovitatav kasutada standardset 20 ml (mitteautomaatset) süstalt, et kindlustada kogu süstevee (19 ml) või 0,9%-list (9 mg/ml) naatriumkloriidi infusioonilahuse mahtumist süstlasse. VFEND'i infusioonilahuse kontsentraat on mõeldud koheseks kasutamiseks, mingil põhjusel kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib üksnes ilma nähtavate osakesteta selget lahust.

Enne manustamist lahjendatakse vajalik hulk infusioonilahuse kontsentraati sobiva infusioonilahusega (vt tabel allpool), et vorikonasooli lõplik kontsentratsioon oleks 0,5...5 mg/ml.

Lahustatud lahust võib lahjendada järgmiste lahustega:

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

Naatriumlaktaadi intravenoosne infusioonilahus

5% glükoosi ja Ringer laktaadi intravenoosne infusioonilahus
 5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus
 5% glükoosi intravenoosne infusioonilahus
 5% glükoosilahus 20 mEq kaaliumkloriidi intravenoosses infusioonilahuses
 0,45% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus
 5% glükoosi ja 0,9% naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus

Vorikonasooli sobivus teiste lahjenditega peale eespool või lõigus 6.2 kirjeldatute ei ole teada.

VFEND'i kontsentradi (10 mg/ml) vajalik maht

Keha- mass (kg)	VFEND'i kontsentradi (10 mg/ml) maht, mis on vajalik alltoodud annuste jaoks:				
	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)	-	-

Edasine informatsioon meditsiini või tervishoiutöötajatele on saadaval pakendi infolehe lõpus.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brüssel
 Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/212/025

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. märts 2002
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. veebruar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg vorikonasooli veega manustamiskõlblikuks muutmise järgselt.

Iga pudel sisaldab 3 g vorikonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 0,54 g sukroosi.

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 2,40 mg naatriumbensoati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Valge kuni kollakasvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

VFEND 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 ravis (sealhulgas *C. krusei* poolt põhjustatud infektsioonid).

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

VFEND'i 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, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

VFEND on saadaval ka 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tablettidena ja 200 mg infusioonilahuse pulbrina.

Ravi

Täiskasvanud

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

Täpsemad juhised soovitatavate annuste kohta on toodud alljärgnevas tabelis:

	Intravenoosne	Suukaudne suspensioon	
		Patsiendid kehakaaluga 40 kg ja rohkem*	Patsiendid kehakaaluga alla 40 kg*
Küllastusannus (esimesed 24 h)	6 mg/kg iga 12 h järel	10 ml (400 mg) iga 12 h järel	5 ml (200 mg) iga 12 h järel
Säilitusannus (pärast esimest 24 h)	4 mg/kg kaks korda ööpäevas	5 ml (200mg) kaks korda ööpäevas	2,5 ml (100 mg) kaks korda ööpäevas

* Patsiendid vanuses 15 aastat ja üle selle.

Ravi kestus

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

Annuse kohandamine (täiskasvanud)

Ebapiisava raviefekti korral võib suukaudsel manustamisel säilitusannust suurendada 7,5 ml-ni (300 mg) kaks korda ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvatel patsientidel võib suukaudset säilitusannust tõsta 3,75 ml-ni (150 mg) kaks korda ööpäevas.

Juhul, kui patsient ei talu ravi nii suure annusega, vähendatakse ööpäevast annust järk-järgult 1,25 ml (50 mg) kaupa kuni säilitusannuseni 5 ml (200 mg) kaks korda ööpäevas [või 2,5 ml-ni (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:

	Veenisisene	Suukaudne suspensioon
Küllastusannus (esimese 24 tunni jooksul)	9 mg/kg iga 12 tunni järel	Ei ole soovitatav
Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)	8 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,225 ml/kg (9 mg/kg) kaks korda ööpäevas [maksimaalne annus 8,75 ml (350 mg) kaks korda ööpäevas]

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

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

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

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 annust tõsta järk-järgult 0,025 ml/kg (1 mg/kg) kaupa [või järk-järgult 1,25 ml (50 mg) kaupa juhul, kui algannusena kasutati maksimaalselt 8,75 ml (350 mg) suukaudselt]. Patsiendil ravi talumatuse puhul vähendada annust järk-järgult 0,025 ml/kg (1 mg/kg) kaupa [või järk-järgult 1,25 ml (50 mg) kaupa juhul, kui algannusena kasutati maksimaalselt 8,75 ml (350 mg) suukaudselt].

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

Profülaktika täiskasvanutel ja lastel

Profülaktikat tuleks alustada siirdamise päeval ning ravimit võib manustada kuni 100 päeva. Profülaktika peab sõltuvalt invasiivse seeninfektsiooni riskist, mis tehakse kindlaks neutropeenia 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

Fenütoiini võib manustada koos vorikonasooliga, kui vorikonasooli säilitusannust on suurendatud 5 ml-lt (200 mg) 10 ml-ni (400 mg) kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral [2,5 ml-lt (100 mg) 5 ml-ni (200 mg) kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele] (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rifabutiini manustamist koos vorikonasooliga tuleb võimalusel vältida. Kui kombinatsioon on väga vajalik, siis vorikonasooli säilitusannust võib suurenda 5 ml-lt (200 mg) 8,75 ml-ni (350 mg) kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral [2,5 ml-lt (100 mg) 5 ml-ni (200 mg) kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele], (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Efavirensit võib manustada koos vorikonasooliga kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 10 ml-ni (400 mg) iga 12 tunni järel ja efavirensi annust vähendatakse 50% võrra, st 300 mg üks kord ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Vorikonasooli kliirens hemodialüüsil on 121 ml/min. 4-tunnine hemodialüüs ei eemalda verest nii palju vorikonasooli, mis nõuaks annuse kohandamist.

Maksakahjustus

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

Raskekujulise maksatsirroosiga patsientidel (Childi-Pugh klassifikatsiooni C klass) ei ole vorikonasooliga uuringuid tehtud.

VFEND'i ohutuse kohta patsientidel, kellel esinevad patoloogilised maksatalitluse näitajad (aspartaadi aminotransferaas [ASAT],alaniini aminotransferaas [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, nagu näiteks ikterust, seetõttu tohib raske maksapuudulikkusega patsientidel VFEND'i 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

VFEND'i kasutamise ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

VFEND'i suukaudset suspensiooni tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes .

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

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

Vorikonasooli standardannuse kasutamine koos efavirensi annusega 400 mg kord ööpäevas või suurema annusega on vastunäidustatud, sest efavirens vähendab nendes annustes oluliselt

vorikonasooli plasmakontsentratsiooni tervetel katseisikutel. Samuti suurendab vorikonasool märkimisväärselt efavirensi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5, väiksemate annuste kohta vt lõik 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

VFEND'i väljakirjutamiseks patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus teiste asoolrühma seentevastaste preparaate suhtes, tuleb suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.8).

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 tarvitamine, mis võisid kõrvaltoime tekkimisele kaasa aidata. Vorikonasooli tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel esinevad potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid:

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

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes on vorikonasooli kasutamisel täheldatud tõsist maksakahjustust (sealhulgas kliiniliselt väljendunud hepatiiti, kolestaasi ja fulminantse kuluga maksapuudulikkust, millega on kaasnenud surmajuhtumeid). Seda eelkõige patsientidel, kellel on olnud tegemist tõsiste põhihaigustega (eelkõige pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega). Mõõduva iseloomuga

maksakahjustust, mille kliiniliseks väljenduseks on olnud hepatiit ja ikterus, on täheldatud ka patsientidel, kellel muud identifitseeritavad riskifaktorid puudusid. Maksatalitluse häired on tavaliselt olnud mööduva iseloomuga, taandarenedes ravi katkestamisel (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

VFEND'i saavaid patsiente tuleb maksatoksilisuse suhtes hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel VFEND'iga 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 kasulikkuse ja riski hindamise tulemusel ravi jätkub (vt lõik 4.2), võib jälgimissagedust vähendada ühele korrale kuus, kui maksatalitluse näitajad ei ole muutunud.

Kui maksatalitluse näitajad oluliselt suurenevad, peab ravi VFEND'iga lõpetama, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkuse ja riski meditsiiniline hindamine õigustab ravi jätkamist sellel patsiendil.

Maksafunktsiooni tuleb jälgida nii lastel kui ka täiskasvanutel.

Tõsised dermatoloogilised kõrvaltoimed

- Fototoksilisus
Peale selle on VFEND'i seostatud fototoksilisuse, sealhulgas selliste reaktsioonidega nagu tedretähnid, lentiigod ja aktiiniline keratoos, ja pseudoporfüüriaga. Fotosensibiliseerivate ravimite (nt metotreksaat jne) samaaegsel kasutamisel võib suurened a nahareaktsioonide/toksilisuse tekkerisk. Patsientidel, kaasa arvatud lapsed, soovitatakse ravi ajal VFEND'iga vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega ning kasutada kaitseriitust 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 VFEND'iga lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi teiste seentevastaste ravimitega ja suunata patsient dermatoloogi juurde. Kui VFEND'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 VFEND'i kasutamine lõpetada (vt allpool lõiku „Pikaajaline ravi“).
- Rasked nahareaktsioonid
Vorikonasooli kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) ning eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekib lööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ja kahjustuse progresseerumisel ravi VFEND'iga katkestada.

Neerupealise seotud kõrvaltoimed

Asoole, sh vorikonasooli manustavatel patsientidel on teatatud pöörduvatest neerupealise puudulikkuse juhtudest. Asoole (nii koos kortikosteroididega kui ka ilma) manustavatel patsientidel on teatatud neerupealise puudulikkusest. Asoole ilma kortikosteroidideta manustavatel patsientidel on neerupealise puudulikkus seotud steroidogeneesi asoolidest põhjustatud otsese inhibeerimisega. Asoole koos kortikosteroididega manustavatel patsientidel võib CYP3A4 inhibiitor vorikonasool inhibeerida nende metabolismi ja põhjustada kortikosteroidide liiasust ja neerupealise supressiooni (vt lõik 4.5). Vorikonasooli koos kortikosteroididega manustavatel patsientidel on teatatud ka Cushingi sündroomist koos sellele järgneva neerupealise puudulikkusega või ilma selleta.

Vorikonasooli ja kortikosteroididega (sh inhaleeritavad kortikosteroidid, nt budesoniid, ja intranasaalsed kortikosteroidid) pikaajalist ravi saavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida

neerupealise koore funktsioonihäirete suhtes nii ravi ajal vorikonasooliga kui ka pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5). Patsiente tuleb juhendada, et Cushingi sündroomi või neerupealise puudulikkuse nähtude ja sümptomite tekkimise korral peab kohe arsti poole pöörduma

Pikaajaline ravi

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

Pikaajalisel ravil VFEND'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 fosfaasi sisaldusega. Kui patsiendil tekivad skeletivalud ja ilmnevad periostiidiga sobivad radioloogilised leiud, tuleb pärast konsulteerimist mitme valdkonna spetsialistiga kaaluda ravi katkestamist VFEND'iga (vt lõik 4.8).

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Raporteeritud on pikaajalistest kõrvaltoimetest nägemisele, sealhulgas ähmane nägemine, nägemisnärvipõletik ja papilli ödem (vt lõik 4.8).

Renaalsed kõrvaltoimed

Raskes üldseisundis patsientidel on VFEND-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, sealhulgas kontrollida neerufunktsiooni kajastavaid laboratoorseid näitajaid, eelkõige seerumi kreatiniinisaldust.

Pankrease funktsiooni jälgimine

Patsiente, eriti lapsi, kellel esinevad ägeda pankreatiidi riskitegurid (näiteks hiljutine keemiaravi või vereloome tüvirakkude transplantatsioon), tuleb ravi ajal VFEND'iga hoolikalt jälgida. Sellises kliinilises olukorras tuleb jälgida amülaasi- või lipaasi aktiivsust seerumis.

Lapsed

Efektiivsus ja ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Vorikonasool on näidustatud kaheaastastel ja vanematel lastel. Lastel täheldati maksaensüümide 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 päiksekaitsemeetmete kasutamine. Lastel, kellel esinevad fototoksilised kahjustused, nagu pigmendilaigud või tedretähnid, on soovitatav päikese vältimine ja dermatoloogiline jälgimine ka pärast ravi katkestamist.

Profülaktika

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

Fenütoiin (CYP2C9 poolt metaboliseeritav ravim ja tugev CYP450 indutseerija)

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

Efavirens (CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Glasdegiib (CYP3A4 substraat)

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

Türosiini kinaasi inhibiitorid (CYP3A4 substraat)

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

Rifabutiin (tugev CYP450 indutseerija)

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

Ritonaviir (tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat)

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

Everoliimus (CYP3A4 substraat, P-gp substraat)

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

Metadoon (CYP3A4 substraat)

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

Lühitoimelised opiaadid (CYP3A4 substraat)

Alfentaniili, fentanüüli ja teiste sarnase keemilise struktuuriga CYP3A4 poolt metaboliseeritavate opiaatide (näiteks sulfentaniil) manustamisel koos vorikonasooliga tuleb kaaluda nende annuste vähendamist (vt lõik 4.5). Avaldatud sõltumatus uuringus pikenes alfentaniili toime neli korda, kui alfentaniili manustati koos vorikonasooliga. Vorikonasooli ja fentanüüli samaaegne kasutamine põhjustas fentanüüli keskmise kõveraalse pindala ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist. Seega võib osutada vajalikuks opiaatide kõrvaltoimete 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 kõrvaltoimete 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 kõveraaluse pindala (AUC_t) olulist suurenemist. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole tõestatud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Abiained

Sukroos

Ravim sisaldab 0,54 g sukroosi milliliitris. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevatel patsientidel. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Võib kahjustada hambaid.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente tuleb teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vorikonasool metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning pärsib ühtlasi nende aktiivsust. Nimetatud isoensüümide pärssijad või indutseerijad võivad vastavalt suurendada või vähendada vorikonasooli plasmasisaldust, samuti võib vorikonasool suurendada CYP450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmasisaldust, eriti CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ainete korral, sest vorikonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor, siiski on AUC suurenemine substraadist (vt tabel allpool).

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

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

Koostoimete tabel

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

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

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
Astemisool, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin ja ivabradiin [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib nende ravimite suurenenud plasmasisaldus põhjustada QTc-intervalli pikenedamist ja harvadel juhtudel ka <i>torsades de pointes</i> 'i.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid (sh fenobarbitaal, mefobarbitaal) [tugevad CYP450 indutseerijad]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, vähendavad karbamasepiin ja pikatoimelised barbituraadid tõenäoliselt olulisel määral vorikonasooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Efavirens (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor) [CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat] Efavirensi 400 mg ööpäevas manustamine koos vorikonasooliga 200 mg kaks korda ööpäevas* Efavirensi 300 mg ööpäevas manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas*	Efavirensi C_{max} ↑ 38% Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonasooli C_{max} ↓ 61% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 77% Võrdluses efavirensiga annuses 600 mg ööpäevas Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 23% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 7%	Vorikonasooli standardannuste ja efavirensi kooskasutamine 400 mg ööpäevas või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vorikonasooli koosmanustamine efavirensiga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse 400 mg-ni kaks korda ööpäevas ja efavirensi annust vähendatakse 300 mg-ni ööpäevas. Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb algne efavirensi annus taastada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Tungaltera alkaloidid (sh ergotamiin ja dihidroergotamiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab tungalteramürgistust e ergotismi.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Lurasidoon [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral lurasidooni plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Naloksegool [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral naloksegooli plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Rifabutiin [tugev CYP450 indutseerija]</p> <p>300 mg ööpäevas</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 350 mg kaks korda ööpäevas)*</p> <p>300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 69%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg BID, Vorikonasooli C_{max} ↓ 4%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195%</p> <p>Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, Vorikonasooli C_{max} ↑ 104%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Vorikonasooli ja rifabutiini samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui sellest saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid.</p> <p>Vorikonasooli säilitusannust võib suurendada 5 mg/kg-ni kaks korda ööpäevas intravenoosse või 200 mg-lt 350 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral (100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise korral alla 40 kg kaaluvatele patsientidele) (vt lõik 4.2).</p> <p>Rifabutiini ja vorikonasooli kooskasutamisel on soovitatav hoolikalt jälgida kõigi vere vormelementide sisaldust ning rifabutiinist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid (näiteks uveit).</p>
<p>Rifampitsiin (600 mg ööpäevas) [tugev CYP450 indutseerija]</p>	<p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 93%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Ritonaviir (proteaasi inhibiitor) [tugev CYP450 indutseerija; CYP3A4 inhibiitor ja substraat]</p> <p>Suures annuses (400 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>Väikeses annuses (100 mg kaks korda ööpäevas)*</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 66%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25%</p> <p>Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13%</p> <p>Vorikonasooli C_{max} ↓ 24%</p> <p>Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Vorikonasooli ja suurtes annustes ritonaviiri (400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus kasulikkuse/riski hindamise alusel on vorikonasooli kasutamine õigustatud.</p>
<p>Naistepuna [CYP450 indutseerija; P-gp indutseerija]</p> <p>300 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooli 400 mg üksikannusega)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Vorikonasooli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
Tolvaptaan [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral tolvaptaani plasmasisaldust.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Venetoklaks [CYP3A substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral venetoklaksi plasmasisaldust.	Vorikonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud ravi alustamisel venetoklaksiga ja annuse tiitrimisfaasis (vt lõik 4.3). Nagu on juhendatud venetoklaksi ravimiteabes, tuleb stabiilse ööpäevase manustamise puhul venetoklaksi annust vähendada, soovitatav on jälgimine toksilisuse nähtude suhtes.
Flukonasool (200 mg ööpäevas) [CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 57% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 79% Flukonasooli C_{max} ei ole kindlaks tehtud Flukonasooli AUC_{τ} ei ole kindlaks tehtud	Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole tõestatud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjestikku pärast flukonasooli kasutamist.
Fenütoiin [CYP2C9 substraat ja tugev CYP450 indutseerija] 300 mg ööpäevas 300 mg ööpäevas (manustatuna koos vorikonasooliga 400 mg kaks korda ööpäevas)*	Vorikonasooli C_{max} ↓ 49% Vorikonasooli AUC_{τ} ↓ 69% Fenütoiini C_{max} ↑ 67% Fenütoiini AUC_{τ} ↑ 81% Võrdluses vorikonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas Vorikonasooli C_{max} ↑ 34% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 39%	Vorikonasooli ja fenütoiini kooskasutamist on soovitatav vältida, välja arvatud juhtudel, kus saadav kasu ületab võimaliku riski. Soovitatav on fenütoiini plasmasisalduse hoolikas jälgimine. Fenütoiini koosmanustamine vorikonasooliga on lubatud, kui vorikonasooli säilitusannust suurendatakse kuni 5 mg/kg i.v. kaks korda ööpäevas või suukaudse manustamise korral 200 mg-lt 400 mg-ni kaks korda ööpäevas (patsientidel kehakaaluga alla 40 kg 100 mg-lt 200 mg-le kaks korda ööpäevas) (vt lõik 4.2).
Letermoviir [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, et vorikonasooli efektiivsus ei kaoks.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Flukloksatsilliin [CYP3A4 indutseerija]	On teatatud vorikonasooli kontsentratsiooni olulisest vähenemisest plasmas.	Kui vorikonasooli samaaegset manustamist flukloksatsilliiniga ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida vorikonasooli efektiivsuse võimalikku vähenemist (nt terapeutilise ravimiseirega); vorikonasooli annust võib olla vaja suurendada.
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 EKG-d jälgida (vt lõik 4.4).
Türosiini kinaasi inhibiitorid (sh aksitiniib, bosutiniib, kabozantiniib, tseritiniib, kobimetiniib, dabrafeniib, dasatiniib, nilotiniib, sunitiniib, ibrutiniib, ribotsükliib) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritud türosiini kinaasi inhibiitorite kontsentratsiooni plasmas.	Kui kooskasutamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav türosiini kinaasi inhibiitori annust vähendada ja patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Antikoagulandid Varfariin (30 mg üksikannus manustatuna koos 300 mg vorikonasooliga kaks korda ööpäevas) [CYP2C9 substraat] Teised suukaudsed kumariinid (sh fenprokumoon, atsenokumarool) [CYP2C9 ja CYP3A4 substraadid]	Protrombiiniaja maksimaalne pikenemine oli ligikaudu kahekordne Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada kumariinide plasmasisaldust, mis omakorda põhjustab protrombiiniaja pikenemist.	Soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega või teisi sobivaid antikoagulatsiooni näitajaid ja vajaduse korral kohandada antikoagulantide annust.
Ivakaftoor [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada ivakaftoori plasmasisaldust ja kõrvaltoimete risk suureneb.	Soovitatav on ivakaftoori annust vähendada.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
<p>Bensodiasepiinid [CYP3A4 substraadid]</p> <p>Midasolaam (0,05 mg/kg i.v. üksikannus)</p> <p>Midasolaam (7,5 mg suukaudne üksikannus)</p> <p>Teised bensodiasepiinid (sh triasolaam, alprasolaam)</p>	<p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 korda</p> <p>Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: midasolaami C_{max} ↑ 3,8 korda midasolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 korda</p> <p>Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate teiste bensodiasepiinide plasmasisaldust ja põhjustab sedatiivse toime pikenemist.</p>	<p>Vajaduse korral peab kaaluma bensodiasepiinide annuse vähendamist.</p>

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitused
Immunosupressandid [CYP3A4 substraadid] Siroliimus (2 mg üksikannus) Everoliimus [ka P-gp substraat]	Sõltumatu avaldatud uuringu andmetel: Siroliimuse C_{max} ↑ 6,6 korda Siroliimuse $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 korda Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse plasmasisaldust.	Vorikonasooli ja siroliimuse koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vorikonasooli ja everoliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav, sest vorikonasool suurendab tõenäoliselt olulisel määral everoliimuse kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).
Tsüklosporiin (stabiilsetel neerutrantsplantaadi retsipientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsüklosporiiniga)	Tsüklosporiini C_{max} ↑ 13% Tsüklosporiini AUC_{τ} ↑ 70%	Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad ravi tsüklosporiiniga, on soovitatav tsüklosporiini annust poole võrra vähendada ja jälgida hoolikalt tsüklosporiinitaset. Tsüklosporiinitaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida tsüklosporiinitaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Takroliimus (0,1 mg/kg üksikannus)	Takroliimuse C_{max} ↑ 117% Takroliimuse AUC_t ↑ 221%	Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks takroliimust, on viimase annust soovitatav vähendada kolmandikuni algannusest ning jälgida tähelepanelikult takroliimusetaset. Takroliimusetaseme tõusul on seos nefrotoksilisusega. <u>Ravi lõpetamisel vorikonasooliga tuleb tähelepanelikult jälgida takroliimusetaset ning annust vajaduse korral suurendada.</u>
Pikatoimelised opioidid [CYP3A4 substraadid] Oksükodoon (10 mg üksikannus)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Oksükodooni C_{max} ↑ 1,7 korda Oksükodooni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 korda	Kaaluda tuleb oksükodooni ja teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate pikatoimeliste opioidide (nt hüdrokodooni) annuste vähendamist. Vajalikuks võib osutada opioididega seotud kõrvaltoimete sage jälgimine.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
Metadoon (32...100 mg 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 metadooniga seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse (sh QTc-intervalli pikenemine) sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse vähendamise.
Mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid (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 MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sage jälgimine. Vajalikuks võib osutada MSPVA-de annuse vähendamise.
Omeprasool (40 mg ööpäevas)* [CYP2C19 inhibiitor; CYP2C19 ja CYP3A4 substraat]	Omeprasooli C_{max} ↑ 116% Omeprasooli AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonasooli C_{max} ↑ 15% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonasool võib pärssida ka teisi CYP2C19 substraatideks olevaid prootonpumba inhibiitoreid ja suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.	Vorikonasooli annuse muutmine ei ole soovitatav. Vorikonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba saavad raviks omeprasooli annuses 40 mg või enam, on soovitatav vähendada omeprasooli annust poole võrra.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid* [CYP3A4 substraat; CYP2C19 inhibiitor] Noretisteroon/etüüülöstradiool (1 mg / 0,035 mg ööpäevas)	Etüüülöstradioli C_{max} ↑ 36% Etüüülöstradioli AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterooni C_{max} ↑ 15% Noretisterooni AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonasooli C_{max} ↑ 14% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 46%	Soovitav on suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine.
Lühitoimelised opioidid [CYP3A4 substraatid] Alfentaniil (20 µg/kg üksikannusena manustatuna koos naloksooniga) Fentanüül (5 µg/kg üksikannusena)	Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 korda Sõltumatu avaldatud uuringu järgi: Fentanüüli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 korda	Kaaluda tuleb alfentaniili, fentanüüli ja teiste alfentaniililaadse struktuuriga ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate lühitoimeliste opioidide (nt sulfentanüüli) annuse vähendamist. Soovitav on ulatuslik ja sage jälgimine pärsitud hingamise ning teiste opioididega seotud kõrvaltoimete suhtes.
Statiinid (nt lovastatiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi uuringud puuduvad, suurendab vorikonasool tõenäoliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide plasmasisaldust ja võib põhjustada rabdomüolüüsi.	Kui vorikonasooli ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide koosmanustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav kaaluda statiinide annuse vähendamist.

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitus
Sulfonüüluuread (sh tolbutamiid, glipitsiid, glüburiid) [CYP2C9 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt sulfonüüluureate plasmasisaldust ja põhjustab hü poglükeemiat.	Soovitatav on veresuhkru hoolikas jälgimine. Vajaduse korral peab kaaluma sulfonüüluureate annuse vähendamist.
Vinka alkaloidid (sh vinkristiin ja vinblastiin) [CYP3A4 substraadid]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, suurendab vorikonasool tõenäoliselt vinka-alkaloidide plasmasisaldust ja põhjustab neurotoksilisust.	Vajaduse korral peab kaaluma vinka-alkaloidide annuse vähendamist.
Teised HIV-proteaaside inhibiitorid (sh sakvinaaviir, amprenaviir ja nelfinaviir)* [CYP3A4 substraadid ja inhibiitorid]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringutes on näidatud, et vorikonasool võib pärssida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi; samuti võivad HIV-proteaasi inhibiitorid pärssida vorikonasooli metabolismi.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Teised mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d) (sh delavirdiin, nevirapiin)* [CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või CYP450 indutseerijad]	Kliinilised uuringud puuduvad. <i>In vitro</i> uuringud näitavad, et NNRTI-d võivad pärssida vorikonasooli metabolismi; samuti võib vorikonasool pärssida NNRTI-de metabolismi. Andmed efavirensi toime kohta vorikonasoolile viitavad sellele, et NNRTI võib olla vorikonasooli metabolismi indutseerijaks.	Vajalikuks võib osutada hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse ja/või puuduliku efektiivsuse suhtes ning vajaduse korral annuse kohandamine.
Tretinoiin [CYP3A4 substraat]	Kuigi vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud, võib vorikonasool suurendada tretinoiini kontsentratsiooni ja kõrvaltoimete (aju pseudotuumor, hüperkaltseemia) tekkeriski.	Vorikonasooliga ravi ajal ja pärast selle lõpetamist on soovitatav tretinoiini annust vähendada.
Tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) [mittespetsiifiline CYP450 inhibiitor, tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ↑ 18% Vorikonasooli AUC_{τ} ↑ 23%	Annust ei ole vaja kohandada
Digoksiin (0,25 mg ööpäevas) [P-gp substraat]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Indinaviir (800 mg kolm korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor ja substraat]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonasooli C_{max} ↔ Vorikonasooli AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada

Ravim [Koostoime mehhanism]	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Koosmanustamist puudutavad soovitusused
Makroliidantibiootikumid Erütromütsiin (1 mg kaks korda ööpäevas) [CYP3A4 inhibiitor] Asitromütsiin (500 mg ööpäevas)	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
Mükofenoolhape (1 g üksikannusena) [UDP-glükuronüültransferaasi substraat]	Mükofenoolhappe C_{max} ↔ Mükofenoolhappe AUC_t ↔	Annust ei ole vaja kohandada
Kortikosteroidid Prednisoloon (60 mg üksikannusena) [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).
Ranitidiin (150 mg kaks korda ööpäevas) [tõstab mao pH taset]	Vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	Annust ei ole vaja kohandada

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

VFEND'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid saadaval.

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

VFEND'i ei tohi raseduse ajal kasutada välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu emale ületab selgelt võimalikud ohud lootele.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peaksid ravi ajal vorikonasooliga alati kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Vorikonasooli eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ravi alustamisel VFEND'iga tuleb rinnaga toitmine kohe katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VFEND mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See võib esile kutsuda ajutise iseloomuga ja mööduvaid nägemishäireid, sealhulgas nägemise ähmastumist, nägemisaistingu muutusi või selle tugevnemist ja/või fotofoobiat. Nimetatud sümptomite ilmnemisel peaksid patsiendid masinatega töötamisest või autojuhtimisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on ära toodud 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 olemasolev ate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		sinusiit	pseudomembraanosne koliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		skvamoomrakuline vähk (sh naha SCC <i>in situ</i> ehk Bowenitõbi)*,**			

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 olemasolev ate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired		agranulotsütoos ¹ , pantsütopeenia, trombotsütopeenia ² , leukopeenia, aneemia	luuüdihäire, lümfadenoopia, eosinofilia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	anafülaktoidsed reaktsioonid	
Endokriinsüsteemi häired			neerupealiste puudulikkus, hüpoteireoidism	hüpertüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeer- sed tursed	hüpo-glükeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia			
Psühhiaatrilised häired		depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, unetus, erutus, segasus			
Närvisüsteemi häired	peavalu	krambid, minestus, treemor, hüpertooniam ³ , paresteesia, unisus, pearinglus	ajuturse, entsefalopaatia ⁴ , ekstrapüramidaal- sed häired ⁵ , perifeerne neuroopaatia, ataksia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired	hepatoentsefa- lopaatia, 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, supraventrikulaarne tahhükardia	<i>torsades de pointes</i> , atrioventriku- laarne täielik blokaad, Hisi kimbu sääre blokaad, nodaalne rütm	

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 olemasolev ate andmete alusel)
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, flebiit	tromboflebiit, lümfangiit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamis- raskused ⁹	äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse			
Seedetrakti häired	kõhulah- tistus, 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, hepatomegaalia, koletsüstiit, kolelitiias		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve	eksfoliativne dermatiit, alopeetsia, makulo- papuloosne lööve, sügelus, erüteem, fototoksilisus*	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁸ , purpur, urtikaaria, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, makuloosne lööve, ekseem	toksiline epidermolüüs ⁸ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ⁸ , angioödeem, aktiinkeratoos*, pseudoporfüüria , multiformne erüteem, psoriaas, ravimlööve	naha erütema- toosluupus *, tedre- tähnid*, lentiigod*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu	Artriit, periostiit*,**		
Neerude ja kusetee häired		äge neerupuudulikkus, hematuuria	neerude tubulaarne nekroos, proteinuuria, nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	püreksia	valu rinnus, näoturse ¹¹ , asteenia, külmavärinad	reaktsioon infusioonikohal, gripitaoline haigestumine		
Uuringud		vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere ureaasisalduse suurenemine, vere kolesteroolisalduse suurenemine		

* Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed.

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

¹ Sealhulgas febrilne 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 nägemisnärvu 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

Maitsetundlikkuse muutus

Kolme suukaudse suspensiooni pulbriga tehtud bioekvivalentsuuringu kombineeritud andmete põhjal esines maitsetundlikkuse muutus 12-l isikul (14%).

Nägemiskahjustused

Kliinilistes uuringutes olid vorikonasoolraviga seotud nägemiskahjustused (sealhulgas nägemise hägustumine, fotofoobia, kloropsia, kromatopsia, värvipimedus, tsüanopsia, silma kahjustus, halo nägemine, kanapimedus, ostsillopsia, fotopsia, sädelev skotoom, nägemisteravuse vähenemine, nägemise eredus, nägemisvälja defekt, klaasjad hõljumid ja ksantopsia) väga sagedased. Need nägemiskahjustused olid ajutised ja täielikult pöörduvad, taandarenedes enamikul inimestest iseeneslikult 60 minuti jooksul ning kliiniliselt olulisi pikaajalisi toimeid nägemisele ei täheldatud. Vorikonasooli korduvate annuste manustamisel täheldati nägemishäirete 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 plasmakontsentratsioonidega ja/või annustega.

Nägemishäirete toimemehhanism on ebaselge, kuid suure tõenäosusega on selle tekkekoht silma võrkkestas. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, mille eesmärgiks oli selgitada vorikonasooli mõju silma võrkkesta funktsioonidele, kutsus vorikonasool esile laineamplituudi vähenemise elektoretinogrammis. Nimetatud uuring mõõdab silma võrkkesta elektrilist aktiivsust. 29-päevase raviperioodi vältel ei täheldatud vabatahtlikel elektoretinogrammis täheldatud muutuste progresseerumist ja need taandarenesid täielikult vorikonasoolraviga lõpetamisel.

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

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioone täheldati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel väga sageli, kuid kõigil neil oli tegemist tõsiste põhihaigustega ja nad said paralleelselt ka teisi ravimeid peale vorikonasooli. Enamikul juhtudest olid nahalööbed oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Ravi ajal VFEND'iga 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 vorikonasoolraviga tekib patsiendil nahalööve, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja nahakahjustuse süvenemisel ravi VFEND'iga kohe katkestada. VFEND'i kasutamisel on täheldatud ka naha valgustundlikkuse muutumist, näiteks tedretähnid, lentiigosid ja aktiinkeratoosi, seda eriti pikemaajasel kasutamisel (vt lõik 4.4).

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

Maksafunktsiooni testid

Transaminaaside aktiivsuse tõusu üldist esinemissagedust > 3 x normi ülempiirist (ei ole tingimata

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

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

Profülaktika

Vorikonasooli ja itrakonasooli kasutamist esmases profülaktikas uuriti avatud võrdlevas mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas täiskasvanud allogeense HSCT-d saanud täiskasvanuid ja noorukeid, kellele 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 lastel 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. Kahekümne kahel alla kaheaastasel 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 papilliõdeem (1).

Pärast ravimi turuletoomist on teatatud pankreatiidi esinemisest lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Vorikonasooli spetsiifilist antidooti ei ole teada.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemne antimükootiline preparaat, triasooli derivaat, ATC-kood: J02A C03

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 ergosterooli sisalduse 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

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

Kliinilistest uuringutest pärit andmete farmakokineetilis-farmakodünaamiline analüüs on tuvastanud positiivseid seoseid plasma vorikonasooli sisalduse ja maksatalitluse näitajate kõrvalekalde ning nägemishäirete vahel. Annuse kohandamist ei ole profülaktilistes uuringutes uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Üksikjuhtumitel on kasutatud (sageli kas täieliku või osalise reageerimisega ravile) veel teiste seeninfektsioonide ravis: *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoshizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, kaasa arvatud *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporum spp.*, sealhulgas *T. beigelii*.

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

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

Murdepunktid

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

Kõige sagedamini inimesel infektsioone põhjustavad liigid on *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ja *C. krusei*, millest enamasti kõigi korral on vorikonasooli minimaalne

inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) 1 mg/l.

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

EUCAST-i MIC piirid

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

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

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

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

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

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

⁶ Liigiga mitteseotud piire ei ole määratud.

Kliiniline kogemus

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

Aspergillus-infektsioonid – efektiivsus halva prognoosiga aspergilloosipatsientidel

Vorikonasool avaldab *in vitro* antifungitsiidset toimet *Aspergillus spp.* suhtes. Avatud, randomiseeritud, multitsentrilises uuringus 277-l immuunpuudulikkusega ägeda invasiivse

aspergilloosi patsiendil osutus 12-nädalane ravi vorikonasooliga tõhusamaks kui konventsionaalne ravi amfoteritsiin B-ga, samuti täheldati vorikonasooligrupis kõrgemat elulemuse määra. Vorikonasooli manustati esimese 24 tunni jooksul intravenoosse löökannusena 6 mg/kg kohta iga 12 tunni järel, seejärel säilitusannusena 4 mg/kg kohta iga 12 tunni järel vähemalt 7 päeva. Seejärel võib ravi jätkata suukaudse 200 mg preparaadiga iga 12 tunni järel. Keskmine vorikonasooli intravenoosse ravi kestus oli 10 päeva (vahemikus 2...85 päeva). Keskmine vorikonasooli suukaudse ravi kestus oli 76 päeva (vahemikus 2...232 päeva) pärast intravenooset ravi.

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

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

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

Kandideemia mitte-neutropeenilistel patsientidel

Vorikonasooli efektiivsust kandideemia primaarses ravis võrreldes režiimiga, kus amfoteritsiin B-le järgneb flukonasool, näidati avatud võrdlevas uuringus. Uuringusse kaasati kolmsada seitsekümmend mitteneutropeenilist patsienti (vanuses üle 12 aasta) dokumenteeritud kandideemiaga, kellest 248 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. Keskmine ravi kestus oli mõlemas ravirühmas 15 päeva. Primaarses analüüsis defineeriti edukat vastust, mida hindas andmete ülevaatuskomitee (DRC) uuritavate ravimite suhtes pimemeetodil, kui kõigi infektsiooninähtude ja -sümptomite lahenemist/paranemist koos *Candida* hävitamisega veres ja nakatatud sügavates kudedes 12. nädalal pärast ravi lõppu (EOT). Patsiente, kes ei läbinud hindamist 12. nädalal, hinnati edututeks. Selles analüüsis esines edukas vastus 41% patsientidest mõlemas rühmas.

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

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

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

Rasked ravimresistentsed Candida-infektsioonid

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

Scedosporium- ja *Fusarium*-infektsioonid

Vorikonasool on osutunud efektiivseks järgmiste harvaesinevate seeninfektsioonide tekitajate suhtes:

Scedosporium spp.: *S. apiospermium*'i poolt tekitatud infektsioonide ravis osutus vorikonasool efektiivseks 16 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 ühel patsiendil kolmest, kellel seeninfektsioon oli põhjustatud enam kui ühe tekitaja poolt, sealhulgas *Scedosporium spp.* poolt.

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

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

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**
Tegi läbi vähemalt 100-päevase profülaktika uuringuravimiga	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Elas 180. päeval	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
180. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
100. päevaks tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Tekkis tõestatud või tõenäoline invasiivne seeninfektsioon uurimuravimi kasutamise ajal	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Uuringu esmane tulemusnäitaja

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

Ägeda müeloidse leukeemiaga ja müeloblastiivseid 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

Müeloblastiivsete 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 teine profülaktika – efektiivsus HSCT patsientidel, kellel ei esine eelnevalt tõestatud või tõenäolist invasiivset seeninfektsiooni

Vorikonasooli uuriti teisese profülaktikavahendina avatud mittevõrdlevas mitmekeskses 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 kandidemia, 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 kandidemia ja söögitoru kandidoosiga, mis vajab kas esmast või päästvat ravi, ja kellest 17 patsienti kaasati MITT-analüüsidesse. Invasiivse aspergilloosiga patsientidel oli üldise ravivastuse üldine esinemissagedus pärast 6-nädalast ravi 64,3% (9/14), üldise ravivastuse esinemissagedus patsientidel vanuses 2 kuni < 12 aastat 40% (2/5) ja patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat 77,8% (7/9). Invasiivse kandidoosiga, sealhulgas kandidemiaga 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 kandidemia, ja söögitoru kandidoosi korral) oli lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat 88,9% (8/9) ja lastel vanuses 12 kuni < 18 aastat 62,5% (5/8).

QTc-intervalli käsitletud kliinilised uuringud

Platseebokontrolliga, randomiseeritud, ühekordse annusega ristuuringus, mille eesmärk oli uurida toimet QTc-intervallile tervetel vabatahtlikel, kasutati kolme vorikonasooli ja ketokonasooli suukaudset annust.

Platseebo suhtes kontrollitud keskmine maksimaalne QTc tõus esialgse tasemega võrreldes vorikonasooli annuste 800, 1200 ja 1600 mg järgselt olid vastavalt 5,1, 4,8 ja 8,2 millisekundit ning 7,0 millisekundit ketokonasooli 800 mg annuse järgselt. Mitte ühelgi patsiendil üheski rühmas ei ilmnenud QTc tõus ≥ 60 millisekundit esialgse väärtusega võrreldes. Ühelgi uuritaval ei ületanud intervall potentsiaalselt kliiniliselt olulist läve 500 millisekundit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised farmakokineetilised omadused

Vorikonasooli farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel, spetsiifilistel patsientide gruppidel ja seeninfektsioonidega patsientidel. 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 kohta. 300 mg suukaudne säilitusannus (või 150 mg alla 40 kg kaaluvatel patsientidel) saavutab samasuguse taseme kui intravenoosne annus 4 mg/kg kohta. Soovitavate suukaudsete või intravenoossete küllastusannuste kasutamisel saavutatakse plasma püsikontsentratsiooni lähedane vorikonasooli plasmakontsentratsioon juba

esimese 24 tunni jooksul. Kui vorikonasooli ei manustata küllastavas annuses, saavutatakse plasma püsikontsentratsioon (vorikonasooli kaks korda ööpäevas manustades) enamikul inimestest kuuendaks ravipäevaks.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub vorikonasool kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 1–2 tunni jooksul. Vorikonasooli suhteline biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 96%. 200 mg tablett ja 40 mg/ml suukaudne suspensioon 200 mg annuses on bioekvivalentsed. Kui vorikonasooli suukaudse suspensiooni annuseid võetakse korduvalt koos rasvarikka toiduga, vähenevad vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} vastavalt 58% ja 37% võrra. Kui vorikonasooli võetakse korduvalt koos rasvarikka toiduga, vähenevad vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} vastavalt 34% ja 24% võrra. Muutused maomahla happesuses ei mõjuta vorikonasooli imendumist.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eri indiviidide vahelised erinevused vorikonasooli farmakokineetikas on äärmiselt suured.

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

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

Eritumine

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

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

Farmakokineetika spetsiifilistel patsientide gruppidel

Soolised erinevused

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

(≥ 65 aastased) C_{\max} -i ja AUC_{τ} väärtuste vahel.

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

Eakad

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

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

Lapsed

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

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

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

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Mitmekordse suukaudse annustamisega uuringus leiti, et mõõduka maksatsirroosiga (Childi-Pugh B klass) indiviididel, kelle vorikonasooli säilitusannus oli 100 mg kaks korda ööpäevas ja normaalse maksafunktsiooniga indiviididel, kes kasutasid vorikonasooli annuses 200 mg kaks korda ööpäevas, oli AUC_{τ} väärtus võrdlemisi sarnane. Andmed vorikonasooli farmakokineetika kohta tõsise maksatsirroosiga (Childi-Pugh C klass) 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 toimetele. Vorikonasooli manustamine ei mõjutanud isas- ega emasrottide fertiilsust ekspositsioonide juures, mis on saadud inimestel terapeutiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sukroos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Titaandioksiid (E171)
Ksantaankummi
Naatriumtsitraat
Veevaba sidrunhape
Naatriumbensoaat (E211)
Naturaalne apelsini maitseaine

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Valmis suspensiooni kõlblikusaeg on 14 päeva.

Valmis suspensioon: Hoida temperatuuril kuni 30°C, mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis 2°C...8°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgsurvepolüetüleenist (HPDE) 100 ml pudel (polüpropüleenist lastekindla korgiga), mis sisaldab 45 grammi suukaudse suspensiooni pulbrit.

Mõõtetopsik (graduateeritud 23 ml), 5 ml suusüstal ja pudeliadapter.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Valmistamisjuhised:

- 1 Raputage pudelit, et pulber vabastada
- 2 Lisage 2 mõõtetopsikutäit vett, suurendades kogumahu 46 milliliitrini.
- 3 Raputage suletud pudelit umbes 1 minut
- 4 Eemaldage lastekindel kork. Suruge adapter pudeli kaelale.
- 5 Pange kork tagasi.
- 6 Kirjutage säilivusaja lõpp pudelietiketile (valmis suspensiooni säilivusaeg on 14 päeva)

Valmistamisjuhiste järgimisel saab 75 ml suspensiooni, mis tagab 70 ml kasutatavat suspensiooni.

Kasutamise juhised:

Enne iga manustamist raputage kinnist pudelit ligikaudu 10 sekundit.

Juba lahustatud VFEND suukaudset suspensiooni manustage alati kaasasoleva suusüstlaga.

Täpsema info saate pakendi infolehel.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/212/026

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. märts 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. veebruar 2012

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 vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Tabletid

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Saksamaa

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itaalia

Infusioonilahuse pulber, suukaudse suspensiooni pulber

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Prantsusmaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

- 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

Blisterpakend, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletti pakendis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Suletud pakend
Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/212/001 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/002 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/004 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/005 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/007 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/008 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/009 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/028 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/029 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/030 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/031 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/032 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/033 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/034 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/035 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/036 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

vfend 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid (kõik blisterpakendid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorikonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blisterpakend, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletti pakendis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Suletud pakend
Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/212/013 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/014 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/015 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/016 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/017 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/018 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/019 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/020 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/021 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/037 2 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/038 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/039 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/040 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/041 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/042 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/043 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/044 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/02/212/045 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

vfend 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid (kõik blisterpakendid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorikonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 200 mg infusioonilahuse pulber
vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg vorikonasooli.
Pärast lahuse valmistamist sisaldab iga milliliiter 10 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Abiaine: sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.
Intravenoosne.
Mitte boolussüstiks.

Viaal ühekordseks kasutamiseks.
Tilgutada mitte kiiremini kui 3 mg/kg tunnis.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 2 C...8 C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/212/025

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, 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)

VFEND 200 mg infusioonilahuse pulber
vorikonasool
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahustada ja lahjendada – vt infolehte.
Tilgutada mitte kiiremini kui 3 mg/kg tunnis.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg (10 mg/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml valmis suspensiooni sisaldab 40 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab sukroosi, naatriumbensoaati (E211), lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber
1 pudel 45 g
Mõõtetopsik (graduateeritud 23 ml), 5 ml suusüstal ja pudeliadapter.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne pärast lahustamist.
Loksutage pudelit umbes 10 sekundit enne manustamist.
Õige annuse saamiseks kasutage pakis olevat suukaudset süstalt.

Lahustamisjuhised:
Raputage pudelit, et pulber vabaneks.
Lisage 46 ml vett ja raputage energiliselt umbes 1 minut.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Järelejäänud suspensioon tuleb 14 päeva möödumisel lahustamisest hävitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pulber: Hoida külmkapis temperatuuril 2°C...8°C enne lahustamist.

Valmis suspensioon:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/212/026

13. PARTII NUMBER

Lot

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

vfend 40 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VFEND 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
vorikonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml valmis suspensiooni sisaldab 40 mg vorikonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab sukroosi, naatriumbensoaati (E211), lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber
45 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne pärast lahustamist.
Loksutage pudelit umbes 10 sekundit enne manustamist.
Õige annuse saamiseks kasutage pakis olevat suukaudset süstalt.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Järelejäänud suspensioon tuleb 14 päeva möödumisel lahustamisest hävitada.

Valmis suspensiooni kõlblikkusaeg:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pulber: Hoida külmkapis temperatuuril 2°C...8°C enne lahustamist.

Valmis suspensioon:

Hoida temperatuuril kuni 30°C, mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/212/026

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid vorikonasool

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. 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 VFEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VFEND'i võtmist
3. Kuidas VFEND'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VFEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VFEND ja milleks seda kasutatakse

VFEND sisaldab toimeainena vorikonasooli. VFEND 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.*);
- kandidoos (teist tüüpi seeninfektsioon, mida põhjustab *Candida sp.*) mitteneutropeenilistel patsientidel (patsiendid, kelle vere valgelibled arv ei ole liiga väike);
- tõsised invasiivsed *Candida sp.*-st põhjustatud infektsioonid, mille puhul seen on resistentne flukonasooli suhtes (teine seentevastane ravim);
- tõsised seeninfektsioonid, mida põhjustavad *Scedosporium sp.* või *Fusarium sp.* (kaks erinevat seeneliiki).

VFEND'i määratakse halveneva, tõenäoliselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsientidele.

Seeninfektsioonide ennetamine kõrge riskiga vereloome tüvirakkude siiriku saajatel.

VFEND'i tohib võtta ainult arsti järelevalve all.

2. Mida on vaja teada enne VFEND'i võtmist

VFEND'i ei tohi võtta

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

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

Järgnevalt mainitud ravimeid ei tohi ravi ajal VFEND'iga tarvitada:

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

- Tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide korral)
- Pimosiid (kasutatakse vaimuhaiguste raviks)
- Kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete korral)
- Ivabradin (kasutatakse kroonilise südamepuudulikkuse sümptomite korral)
- Rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
- Efavirens (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem üks kord päevas
- Karbamasepiin (kasutatakse krampide raviks)
- Fenobarbitaal (kasutatakse raske unetuse ja krampide korral)
- Tungaltera alkaloidid (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin; kasutatakse migreeni korral)
- Siroliimus (kasutatakse siirdamise korral)
- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem kaks korda päevas
- Naistepuna (taimne toidulisand)
- 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 polüstüülistel neerude sündroomiga patsientidel)
- Lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- Venetoklaks (kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsientidel).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Ravi ajal teil tuleb vältida igasugust kokkupuudet päikesevalgusega. Tähtis on katta päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF), sest esineda võib naha suurenenud tundlikkust päikese ultraviolettkiirte suhtes. Seda võivad teised ravimid, nagu metotreksaat, veelgi suurendada, muutes naha tundlikuks päikesevalguse suhtes. Need ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele.

Ravi ajal VFEND'iga:

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

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

Kui teil tekivad neerupealise puudulikkuse (neerupealis ei tooda piisavas koguses teatud steroidhormoone, nt kortisooli) nähud, mis võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu krooniline või pikaajaline väsimus, 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; liihigistamine.

Teie arst jälgib vereanalüüside abil teie maksa- ja neerutalitlust.

Lapsed ja noorukid

VFEND'i ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja VFEND

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad VFEND'iga samaaegsel kasutamisel mõjutada VFEND'i toimet või võib VFEND mõjutada nende toimet.

Teatage oma arstile kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi VFEND'iga tuleb võimalusel vältida:

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

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

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

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

- Varfariin ja muud antikoagulandid (nt fenprokumoon, atsenokumarool, mida kasutatakse vere hüübimise aeglustamiseks)
- Tsüklosporiin (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Takroliimus (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Sulfoonüüluuread (nt tolbutamiid, glipisiid ja glüburiiid) (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 VFEND'i suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal, võivad tekkida kõrvaltoimed nagu iiveldus ja menstruaalhäired)
- Igihali 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 VFEND'iga)
- Metadoon (kasutatakse herooinisõltuvuse raviks)
- Alfentaniil ja fentanüül ja teised lühikese toimeajaga opiaadid nagu sufentaniil (valuvaigistid kirurgiliste protseduuride jaoks)
- Oksükodoon ja teised pikatoimelised opiaadid, nagu hüdrokodoon (kasutatakse mõõduka kuni raske valu korral)
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (näiteks ibuprofeen, diklofenak) (kasutatakse valu ja põletiku raviks)
- Flukonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)

- Everoliimus (kasutatakse kaugelarenenud neerukasvaja raviks ja transplantatsioonipatsientidel)
- Letermoviir (kasutatakse tsütomegaloviiruse nakkuse ennetamiseks pärast luuüdi siirdamist)
- Ivakaftoor kasutatakse tsüstilise fibroosi raviks
- Flukloksatsilliin (antibiootikum, mida kasutatakse bakternakkuste vastu)

Rasedus ja imetamine

VFEND'i ei tohi raseduse ajal tarvitada välja arvatud juhul, kui arst on niimoodi määranud. Fertiilses eas naised peavad kasutama toimivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Teatage viivitamatult arstile, kui te jääte VFEND'i võtmise ajal rasedaks.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VFEND võib põhjustada nägemise ähmastumist või ebamugavat valgustundlikkust. Nende sümptomite esinemise ajal hoiduge autojuhtimisest ja masinate või tööriistadega töötamisest. Kui teil tekivad mainitud sümptomid, teatage oma arstile.

VFEND sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

VFEND sisaldab naatriumi

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

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

3. Kuidas VFEND'i võtta

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

Arst määrab teie annuse vastavalt teie kehakaalule ja infektsiooni tüübile.

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

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

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

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitav annus lastele ja noorukitele on järgmine:

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

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

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

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

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

Kui te võtate VFEND'i rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate VFEND'i võtta

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

Kui te lõpetate VFEND'i võtmise

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

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

Kui arst otsustab ravi VFEND'iga lõpetada, ei tohiks teil tekkida mingeid kõrvaltoimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

- Lööve
- Kollatõbi, muutused maksatalitlust peegeldavates vereanalüüsides
- Pankreatiit

Teised kõrvaltoimed

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

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

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- Ninakõrvalkoobaste põletik, igemepõletik, külmavärinad, nõrkus
- Teatud tüüpi punaste (mõnikord seoses immuunsusega) ja/või valgete vererakkude (mõnikord koos palavikuga) arvu vähenemine, sealhulgas raskekujuline, vere hüübimist soodustavate vererakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu vähenemine
- Vere suhkru-, kaaliumi- ja naatriumisisalduse vähenemine
- Ärevus, depressioon, segasus, ärritus, unetus, hallutsinatsioonid
- Krampid, värisemine või tahtmatud lihaskrambid, surin või ebanormaalsed nahaistingud, lihastoonuse tõus, unisus, pearinglus
- Silma verejooks
- Südame rütmihäired, sh väga kiire pulss, väga aeglane pulss, minestamine
- Madal vererõhk, veenipõletik (võib olla seotud trombid 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 tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- Gripitaolised sümptomid, seedetrakti ärritus ja põletik, seedetrakti põletik, mis põhjustab antibiootikumidega seotud kõhulahtisust, lümfisoonte põletikku
- Kõhu siseseina ja kõhuõõne elundeid katva õhukese koe põletik

- Lümfinäärmete 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, ebataavalised silmaliigutused, nägemisnärv kahjustus, mis põhjustab nägemiskahjustust, pimetähni turse
- Puuetundlikkuse vähenemine
- Maitsetundlikkuse häired
- Kuulmislangus, helin kõrvus, peapööritus
- Teatud siseelundite, nagu kõhunäärme ja kaksteistsõrmiksool, põletik, keele tursumine ja põletik
- Maksa suurenemine, maksapuudulikkus, sapipõie haigus, sapikivid
- Liigesepõletik, nahaaluste veenide põletik (mis võib olla seotud trombi moodustumisega)
- Neerupõletik, valkude esinemine uriinis, neerukahjustus
- Väga kiire pulss või südamelöökide vahelejätmine, mõnikord ebakorrapäraste elektriliste impulssidega
- Häired elektrokardiogrammis (EKG)
- Vere suurenenud kolesteroolisisaldus, vere suurenenud ureasisaldus
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh eluohtlik nahaseisund, mis põhjustab eriti suu nahal ja limaskestadel valulikke vilde ja haavandeid, nahapõletik, nõgestõbi, 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 tekkida kuni ühel inimesel 1 000-st

- Kilpnäärme ületalitus
- Ajufunktsiooni halvenemine, mis on maksahaiguse raske tüsistus
- Nägemisnärv enamiku kiudude kaotus, silma sarvkesta hägustumine, silmade tahtmatud liigutused
- Villiline valgustundlikkus
- Häire, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab perifeerse närvisüsteemi teatud osa
- Südame rütmihäired või juhteteede häired (mõnikord eluohtlikud)
- Eluohtlik allergiline reaktsioon
- Verehüübimishäired
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh naha, 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 haigusnäht

On teada, et VFEND 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.

VFEND'i pikemaajasel kasutamisel on patsientidel teatatud nahavähist.

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

Kui mõni kõrvaltoimetest püsib või põhjustab ebamugavust, teatage oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas VFEND'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VFEND sisaldab

- Toimeaine on vorikonasool. Üks tablett sisaldab kas 50 mg vorikonasooli (VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid) või 200 mg vorikonasooli (VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid).
- Teised koostisosad on tableti tuuma kuuluvad laktoosmonohüdraat, preželatiniseeritud tärklis, kroskarmelloosnaatrium, povidoon ja magneesiumstearaat ning tableti kilekatte moodustavad hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat ja glütserooltriatsetaat (vt lõik 2, VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi ja naatriumi).

Kuidas VFEND välja näeb ja pakendi sisu

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on müügil valgete kuni valkjate ümmarguste tablettidena, tableti ühele küljele on pressitud tekst "Pfizer" ja teisele küljele "VOR50".

VFEND 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on müügil valgete kuni valkjate kapslikujuliste tablettidena, tableti ühele küljele on pressitud tekst "Pfizer" ja teisele küljele "VOR200".

VFEND 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakenditena, mis sisaldavad 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia.

Tootjad

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Saksamaa

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

VFEND 200 mg infusioonilahuse pulber vorikonasool

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. 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 VFEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VFEND'i kasutamist
3. Kuidas VFEND'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VFEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VFEND ja milleks seda kasutatakse

VFEND sisaldab toimeainena vorikonasooli. VFEND 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).

VFEND'i määratakse halveneva, tõenäoliselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsientidele.

Seeninfektsioonide ennetamine kõrge riskiga vereloome tüvirakkude siiriku saajatel.

VFEND'i tohib võtta ainult arsti järelevalve all.

2. Mida on vaja teada enne VFEND'i kasutamist

VFEND'i ei tohi kasutada

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

On väga tähtis, et te teateksite oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või taimseid ravimeid. Järgnevalt mainitud ravimeid ei tohi ravi ajal VFEND'iga tarvitada:

- 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 (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin; kasutatakse migreeni korral)
- Siroliimus (kasutatakse siirdamise korral)
- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem kaks korda päevas.
- Naistepuna (taimne toidulisand)
- 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)
- Venetoklaks (kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsientidel).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne VFEND'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

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

Ravi ajal teil tuleb vältida igasugust kokkupuudet päikesevalgusega. Tähtis on katta päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF), sest esineda võib naha suurenenud tundlikkust päikese ultraviolettkiirte suhtes. Seda võivad teised ravimid, nagu metotreksaat, veelgi suurendada, muutes naha tundlikuks päikesevalguse suhtes. Need ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele.

Ravi ajal VFEND'iga:

- teatage oma arstile kohe, kui teil tekib
 - päikesepõletus
 - 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 VFEND'i kasutamisel on väike oht nahavähi tekkimiseks.

Kui teil tekivad neerupealise puudulikkuse (neerupealis ei tooda piisavas koguses teatud steroidhormoone, nt kortisooli) nähud, mis võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu krooniline või pikaajaline väsimus, lihassenõrkus, 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; rasvkoet kogunemine õlgade vahele; näo ümardumine (kuunägu); naha tumenemine kõhul, reitel rindadel ja käsivartel; naha õhenemine; kergesti tekkivad verevalumid; veresuhkru sisalduse suurenemine; liigne karvakasv; liigihigistamine.

Teie arst jälgib vereanalüüside abil teie maksa- ja neerutalitlust.

Lapsed ja noorukid

VFEND'i ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja VFEND

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad VFEND'iga samaaegsel kasutamisel mõjutada VFEND'i toimet või võib VFEND mõjutada nende toimet.

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi VFEND'iga tuleb võimalusel vältida:

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

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

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

Teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, sest vajalik võib olla annuse kohandamine või jälgimine, et veenduda nende ravimite ja/või VFEND'i 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 glüburiiid) (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 VFEND'i suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal, võivad tekkida kõrvaltoimed nagu iiveldus ja menstruaalhäired)
- Igihali 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 VFEND'iga)
- Metadoon (kasutatakse heroiniisõltuvuse raviks)
- Alfentaniil ja fentanüül ja teised lühikese toimeajaga opiaadid nagu sufentaniil (valuvaigistid kirurgiliste protseduuride jaoks)
- Oksükodoon ja teised pikatoimelised opiaadid, nagu hüdrokodoon (kasutatakse mõõduka kuni raske valu korral)
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (näiteks ibuprofeen, diklofenak) (kasutatakse valu ja põletiku raviks)
- Flukonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
- Everoliimus (kasutatakse kaugelearenenud neerukasvaja raviks ja transplantatsioonipatsientidel)
- Letermoviir (kasutatakse tsütomegaloviiruse nakkuse ennetamiseks pärast luuüdi siirdamist)

- Ivakaftoor kasutatakse tsüstilise fibroosi raviks
- Flukloksatsilliin (antibiootikum, mida kasutatakse bakternakkuste vastu)

Rasedus ja imetamine

VFEND'i ei tohi raseduse ajal tarvitada välja arvatud juhul, kui arst on niimoodi määranud. Fertiilses eas naised peavad kasutama toimivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Teatage viivitamatult arstile, kui te jääte VFEND'i kasutamise ajal rasedaks.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VFEND võib põhjustada nägemise ähmastumist või ebamugavat valgustundlikkust. Nende sümptomite esinemise ajal hoiduge autojuhtimisest ja masinate või tööriistadega töötamisest. Kui teil tekivad mainitud sümptomid, teatage oma arstile.

VFEND sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 221 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 11%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

VFEND sisaldab tsüklodekstriini

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

3. Kuidas VFEND'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu 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
Küllastusannus (esimesed 24 tundi)	6 mg/kg iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)
Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)	4 mg/kg kaks korda ööpäevas

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

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitatav annus lastele ja noorukitele 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
Annus esimese 24 tunni jooksul (algannus)	9 mg/kg iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)	6 mg/kg iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)
Annus 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.

VFEND'i infusioonilahuse pulber lahustatakse ja lahjendatakse vajaliku kontsentratsiooni saamiseks haigla apteekri või meditsiiniõe poolt (vt käesoleva infolehe lõpus toodud informatsiooni).

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

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

Kui VFEND'i annus on vahele jäänud

Et ravimit antakse teile hoolika meditsiinilise järelevalve all, on annuse vahelejäämine ebatõenäoline. Teatage siiski oma arstile või apteekrile kui te arvate, et annus on vahele jäänud.

Kui te lõpetate VFEND'i kasutamise

VFEND'i kasutamine jätkub nii kaua, kuni arst otsustab. Siiski ravi VFEND'i infusioonilahuse pulbriga ei tohi olla üle 6 kuu.

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 olukord on paranenud.

Kui arst otsustab lõpetada ravi VFEND'iga, ei tohiks teil tekkida mingeid kõrvaltoimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Tõsised kõrvaltoimed – lõpetage VFEND'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole

- Lööve
- Kollatõbi, muutused maksatalitlust peegeldavates vereanalüüsides
- Pankreatiit

Teised kõrvaltoimed

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

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

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- Ninakõrvalkoobaste põletik, igemepõletik, külmavärinad, nõrkus
- Teatud tüüpi punaste (mõnikord seoses immuunsusega) ja/või valgete vererakkude (mõnikord koos palavikuga) arvu vähenemine, sealhulgas raskekujuline, vere hüübimist soodustavate vererakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu vähenemine
- Vere suhkru-, kaaliumi- ja naatriumisisalduse vähenemine
- Ärevus, depressioon, segasus, ärritus, unetus, hallutsinatsioonid
- Krambid, värisemine või tahtmatud lihaskrambid, surin või ebanormaalsed nahaärritused, lihastoonuse tõus, unisus, pearinglus
- Silma verejooks
- Südame rütmihäired, sh väga kiire pulss, väga aeglane pulss, minestamine
- Madal vererõhk, veenipõletik (võib olla seotud trombooside 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 tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- Gripitaolised sümptomid, seedetrakti ärritus ja põletik, seedetrakti põletik, mis põhjustab antibiootikumidega seotud kõhulahtisust, lümfisoonide põletikku
- Kõhu siseseina ja kõhuõõne elundeid katva õhukese koe põletik
- Lümfinaärmete 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 koordinatsioonihäired
- Ajuturse

- Kahelinägemine, rasked silmahaigused, sh silmade ning silmalaugude valu ja põletik, ebatavalised silmaliigutused, nägemisnärv kahjustus, mis põhjustab nägemiskahjustust, pimetähni turse
- Puuetundlikkuse vähenemine
- Maitsetundlikkuse häired
- Kuulmislangu, helin kõrvus, peapööritus
- Teatud siseelundite, nagu kõhunääre 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 südamelöökide vahelejätmine, mõnikord ebakorrapäraste elektriliste impulssidega
- Häired elektrokardiogrammis (EKG)
- Vere suurenenud kolesteroolisisaldus, vere suurenenud ureasisaldus
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh eluohtlik nahaseisund, mis põhjustab eriti suu nahal ja limaskestadel valulikke villoid 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 tekkida kuni ühel inimesel 1 000-st

- Kilpnäärme ületalitlus
- Ajufunktsiooni halvenemine, mis on maksahaiguse raske tüsistus
- Nägemisnärv enamiku kiudude kaotus, silma sarvkesta hägustumine, silmade tahtmatud liigutused
- Villiline valgustundlikkus
- Häire, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab perifeerse närvisüsteemi teatud osa
- Südame rütmihäired või juhteteede häired (mõnikord eluohtlikud)
- Eluohtlik allergiline reaktsioon
- Verehüübimishäired
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh naha, nahaaluskoos, limaskestade ja limaskestaaluste kudede kiirelt tekkiv turse (ödeem), sügelevad või valusad paksud, punased nahalaigud koos hõbedase nahaketendusega, naha ja limaskestade ärritus, eluohtlik 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 erütematosseks luupuseks nimetatava autoimmuunse haiguse haigusnäht

Harva on ravi ajal VFEND'iga esinenud intravenoosse infusiooniga seonduvaid reaktsioone (sealhulgas kuumatunne, palavik, südame löögisageduse suurenemine ja hingeldus). Sel juhul võib arst infusiooni peatada.

On teada, et VFEND 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.

VFEND'i pikemaajase 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, teatage oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem teavet selle ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas VFEND'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Pärast lahustamist tuleb VFEND viivitamatult ära kasutada, kuid vajadusel võib lahuse kontsentrati temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) säilitada kuni 24 tundi. Enne manustamist tuleb VFEND'i lahus täiendavalt lahjendada sobiva infusioonilahusega (lisainfo käesoleva infolehe lõpus).

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VFEND sisaldab

- Toimeaine on vorikonasool.
- Teine koostisosa on sulfobutüüleeter-beeta-tsüklodekstriinnaatrium (vt lõik 2, VFEND 200 mg infusioonilahuse pulber sisaldab tsüklodekstriini ja naatriumi).

Üks vial sisaldab 200 mg vorikonasooli, mis pärast infusioonilahuse valmistamist haigla apteekri või meditsiiniõe juhendamisel sisaldab vorikonasooli kontsentratsiooniga 10 mg/ml (vt käesoleva infolehe lõpus toodud informatsiooni).

Kuidas VFEND välja näeb ja pakendi sisu

VFEND'i infusioonilahuse pulber on ühekordseks kasutamiseks mõeldud klaasviaalis.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia.

Tootja

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Prantsusmaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija
 Pfizer Luxembourg SARL
 Filiāle Latvijā
 Tel: +371 670 35 775

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

<-----
 Järgmine teave on ainult meditsiini- või tervishoiutöötajatele:

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise

- VFEND'i infusioonilahuse pulber lahustatakse 19 ml süsteveega või 19 ml 0,9%-lise (9 mg/ml) naatriumkloriidi infusioonilahusega, saades 20 ml selget kontsentreeritud lahust, mis sisaldab 10 mg/ml vorikonasooli.
- VFEND'i viaali ei tohi kasutada, kui vaakum ei tõmba lahendusvedelikku viaali.
- Lahustamiseks on soovitatav kasutada standardset 20 ml (mitteautomaatset) süstalt, et kindlustada kogu süstevee (19 ml) või 0,9%-lise (9 mg/ml) naatriumkloriidi infusioonilahuse mahtumist süstlasse.
- Enne manustamist lahjendatakse vajalik hulk infusioonilahuse kontsentrati sobiva infusioonilahusega (vt allpool), et VFEND'i lahuse lõplik kontsentratsioon oleks 0,5...5 mg/ml vorikonasooli.
- VFEND'i infusioonilahuse kontsentratsioon on mõeldud koheseks kasutamiseks, mingil põhjusel kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata ja kasutada tohib üksnes ilma nähtavate osakesteta selget lahust.
- VFEND ei ole mõeldud manustamiseks boolussüstena.
- Informatsiooni saamiseks säilitamise kohta vt lõik 5 "Kuidas VFEND'i säilitada".

VFEND i kontsentraadi (10 mg/ml) vajalik maht

Keha-mass (kg)	VFEND'i kontsentraadi (10 mg/ml) maht, mis on vajalik alltoodud annuste jaoks:				
	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)	-	-

VFEND'i lahuse kontsentratsioon kujutab endast koheseks kasutamiseks mõeldud steriilset mittesäilivat lahust. Mikrobioloogilisest aspektist tuleb VFEND'i lahuse kontsentratsioon kohe ära kasutada. Kui seda

ei tehta, langeb vastutus säilitusaja ja –tingimuste eest täielikult kasutajale, siiski ei tohiks see temperatuuril 2°...8°C ületada 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahuse kontsentraat valmistatakse kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Sobivad infusioonilahused:

VFEND'i lahusekontsentraati võib lahjendada järgmiste lahustega:

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
Naatriumlaktaadi ühend intravenoosseks infusiooniks
5% Glükoosi ja Ringerlaktaadi infusiooni lahus
5% Glükoosi ja 0,45% NaCl infusioonilahus
5% Glükoosi infusioonilahus
5% Glükoos 20 mEq kaaliumkloriidi infusioonilahuses
0,45% NaCl infusioonilahus
5% Glükoosi ja 0,9% NaCl infusioonilahus

VFEND'i sobivus teiste infusioonilahustega, samuti lahustega, mida mainitakse allpool lõigus "Sobimatus", ei ole teada.

Sobimatus:

VFEND'i ei tohi infundeerida sama infusioonisüsteemi ja veenikanüüli kaudu koos teiste ravimitega, kaasa arvatud parenteraalsete toitesegudega (näiteks Aminofusin 10% Plus).

Verepreparaate ei tohi samaaegselt manustada koos VFEND'iga.

Täielikke parenteraalseid toitesegusid võib manustada samaaegselt VFEND'iga, kuid mitte sama infusioonisüsteemi või kanüüli kaudu.

VFEND'i lahjendamiseks ei tohi kasutada 4,2%-list naatriumbikarbonaadi intravenooset infusioonilahust.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

VFEND 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber vorikonasool

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. 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 VFEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VFEND'i võtmist
3. Kuidas VFEND'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VFEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VFEND ja milleks seda kasutatakse

VFEND sisaldab toimeainena vorikonasooli. VFEND 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.*);
- kandidoos (teist tüüpi seeninfektsioon, mida põhjustab *Candida sp.*) mitteneutropeenilistel patsientidel (patsiendid, kelle vere valgelibled 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).

VFEND'i määratakse halveneva, tõenäoliselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsientidele.

Seeninfektsioonide ennetamine kõrge riskiga vereloome tüvirakkude siiriku saajatel.

VFEND'i tohib võtta ainult arsti järelevalve all.

2. Mida on vaja teada enne VFEND'i võtmist

VFEND'i ei tohi võtta

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

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

Järgnevalt mainitud ravimeid ei tohi ravi ajal VFEND'iga tarvitada:

- 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 (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin; kasutatakse migreeni korral)
- Siroliimus (kasutatakse siirdamise korral)
- Ritonaviir (kasutatakse HIV raviks) annustes 400 mg ja rohkem kaks korda päevas.
- Naistepuna (taimne toidulisand)
- 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)
- Venetoklaks (kasutatakse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsientidel).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Ravi ajal teil tuleb vältida igasugust kokkupuudet päikesevalgusega. Tähtis on katta päikesega kokkupuutuvad nahapinnad kinni ja kasutada päikesekaitsekreemi, millel on kõrge päikesekaitsefaktor (SPF), sest esineda võib naha suurenenud tundlikkust päikese ultraviolettkiirte suhtes. Seda võivad teised ravimid, nagu metotreksaat, veelgi suurendada, muutes naha tundlikuks päikesevalguse suhtes. Need ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele.

Ravi ajal VFEND'iga:

- 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 VFEND'i kasutamisel on väike oht nahavähi tekkimiseks.

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

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

Teie arst jälgib vereanalüüside abil teie maksa- ja neerutalitlust.

Lapsed ja noorukid

VFEND'i ei tohi anda alla 2-aastastele lastele.

Muud ravimid ja VFEND

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad VFEND'iga samaaegsel võtmisel mõjutada VFEND'i toimet või võib VFEND mõjutada nende toimet.

Teatage oma arstile kui võtate järgmisi ravimeid, sest samaaegset ravi VFEND'iga tuleb võimalusel vältida:

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

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

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

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

- Varfariin ja muud antikoagulandid (nt fenprokumoon, atsenokumarool, mida kasutatakse vere hüübimise aeglustamiseks)
- Tsüklosporiin (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Takroliimus (kasutatakse transplantatsioonipatsientidel)
- Sulfoonüüluuread (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 VFEND'i suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal, võivad tekkida kõrvaltoimed nagu iiveldus ja menstruaalhäired)
- Igihali 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 VFEND'iga)
- Metadoon (kasutatakse herooinisõltuvuse raviks)
- Alfentaniil ja fentanüül ja teised lühikese toimeajaga opiaadid nagu sufentaniil (valuvaigistid kirurgiliste protseduuride jaoks)
- Oksükodoon ja teised pikatoimelised opiaadid, nagu hüdrokodoon (kasutatakse mõõduka kuni raske valu korral)
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (näiteks ibuprofeen, diklofenak) (kasutatakse valu ja põletiku raviks)
- Flukonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)

- Everoliimus (kasutatakse kaugelarenenud neerukasvaja raviv ja transplantatsioonipatsientidel)
- Letermoviir (kasutatakse tsütomegaloviiruse nakkuse ennetamiseks pärast luuüdi siirdamist)
- Ivakaftoor kasutatakse tsüstilise fibroosi raviks
- Flukloksatsilliin (antibiootikum, mida kasutatakse bakternakkuste vastu)

Rasedus ja imetamine

VFEND'i ei tohi raseduse ajal tarvitada välja arvatud juhul, kui arst on niimoodi määranud. Fertiilses eas naised peavad kasutama toimivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Teatage viivitamatult arstile, kui te jääte VFEND'i võtmise ajal rasedaks.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VFEND võib põhjustada nägemise ähmastumist või ebamugavat valgustundlikkust. Nende sümptomite esinemise ajal hoiduge autojuhtimisest ja masinate või tööriistadega töötamisest. Kui teil tekivad mainitud sümptomid, teatage oma arstile.

VFEND sisaldab sukroosi

Ravim sisaldab ühes milliliitris 0,54 g sukroosi. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne VFEND'i võtmist konsulteerima arstiga. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevatel patsientidel. Võib kahjustada hambaid.

VFEND sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

VFEND sisaldab bensoaati/naatriumbensoaati

Ravim sisaldab 12 mg bensoaati (E211) ühes 5 ml annuses.

3. Kuidas VFEND'i võtta

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

Arst määrab teie annuse vastavalt teie kehakaalule ja infektsiooni tüübile.

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

	Suukaudne suspensioon	
	Patsiendid kehakaaluga 40 kg ja rohkem	Patsiendid kehakaaluga alla 40 kg
Küllastusannus (esimesed 24 tundi)	10 ml (400 mg) iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)	5 ml (200 mg) iga 12 tunni järel (esimese 24 tunni jooksul)
Säilitusannus (pärast esimest 24 tundi)	5 ml (200 mg) kaks korda ööpäevas	2,5 ml (100 mg) kaks korda ööpäevas

Sõltuvalt teie reageerimisest ravile võib arst suurendada teie annust 7,5 ml-ni (300 mg) kaks korda ööpäevas.

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitav annus lastele ja noorukitele on järgmine:

	Suukaudne suspensioon	
	Lapsed vanuses 2 kuni 12 aastat ja noorukid vanuses 12...14 aastat kehakaaluga vähem kui 50 kg	Noorukid vanuses 12...14 aastat kehakaaluga 50 kg või rohkem; ja noorukid vanemad kui 14 aastat
Annus esimese 24 tunni jooksul (algannus)	Teie ravi algab infusioonina	10 ml (400 mg) iga 12 tunni järel esimese 24 tunni jooksul
Annus pärast esimest 24 tundi (säilitusannus)	0,225 ml/kg (9 mg/kg kaks korda ööpäevas [maksimaalne annus 8,75 ml (350 mg) kaks korda ööpäevas]	5 ml (200 mg) kaks korda ööpäevas

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

Suspensioon tuleb sisse võtta vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

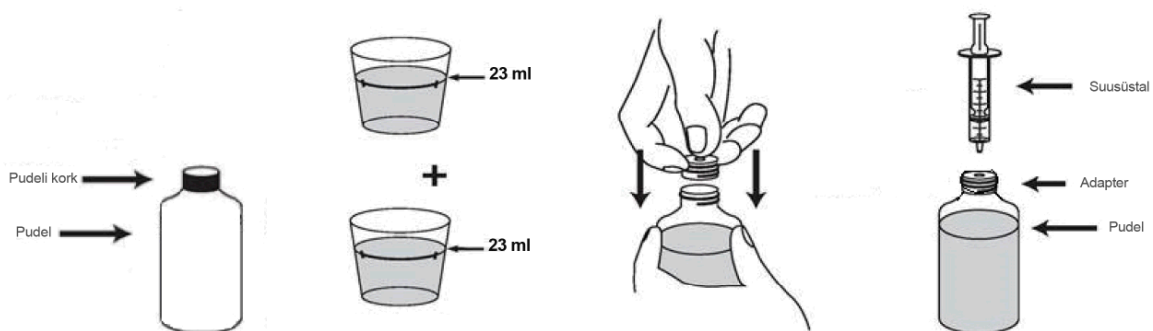
Kui teie või teie laps võtate VFEND'i seeninfektsioonide vältimise eesmärgil, võib arst lõpetada VFEND'i kasutamise, kui teil või teie lapsel tekivad raviga seotud kõrvaltoimed.

VFEND suspensiooni ei tohi segada muude ravimitega. Suspensiooni ei tohi edasi lahjendada vee või muude vedelikega.

Juhised suspensiooni valmistamiseks:

On soovitatav, et apteeker valmistab VFEND suspensiooni enne teile väljastamist. VFEND suspensioon on valmis, kui ta on vedelal kujul. Kui pudelis on kuiv pulber, peate valmistama suspensiooni vastavalt alltoodud juhistele.

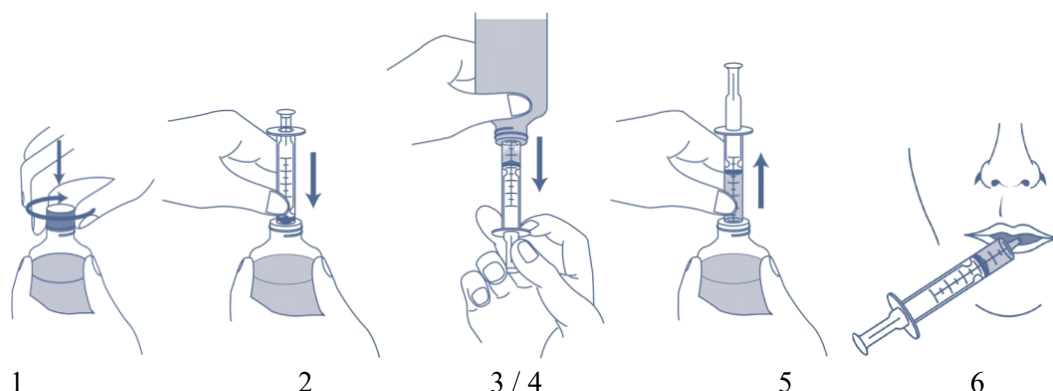
- 1 Raputage pudelit, et pulber vabastada.
- 2 Eemaldage kork.
- 3 Lisage pudelisse 2 mõõtetopsikutäit (mõõtetopsik on karbis kaasas) vett (kokku 46 ml). Täitke mõõtetopsikulemise märgini ja seejärel valage vesi pudelisse. Te peate alati lisama 46 ml vett sõltumata annusest, mida võtate.
- 4 Pange kork tagasi. Raputage suletud pudelit umbes 1 minut. Pärast valmistamist peab suspensiooni kogumaht olema 75 ml.
- 5 Eemaldage kork. Suruge adapter pudeli kaelale (nagu näidatud allpool oleval joonisel). Adapter on lisatud selleks, et te saaksite täita süstla ravimiga otse pudelist. Pange kork tagasi pudelile.
- 6 Kirjutage säilivusaja lõpp pudelietiketile (valmis suspensiooni säilivusaeg on 14 päeva). Järelejäänud suspensioon tuleb hävitada 14 päeva möödumisel valmistamisest.



Kasutamishüised:

Apteeker peab teid informeerima, kuidas mõõta täpne kogus ravimit kasutades pakis olevat korduvkasutusega süstalt. Palun lugege järgnevaid juhiseid, kui te kasutate VFEND suspensiooni.

- 1 Raputage pudelit 10 sekundi vältel enne iga kasutamiskorda. Eemaldage kork.
- 2 Kui pudel on tasasel pinnal püstiasendis, sisestage süstla ots adapterisse.
- 3 Hoidke süstalt paigal ja pöörake pudel ümber. Tõmmake kolbi aeglaselt väljapoole kuni jaotiseni, mis märgib teile määratud annust.
- 4 Kui pudelis on suuri mulle, lükake kolb aeglaselt süstlasse tagasi. See viib ravimi pudelisse tagasi. Korrake punkti 3.
- 5 Keerake pudel uuesti püstiasendisse ja eemaldage süstal.
- 6 Pange süstla ots suhu. Suunake ots põse poole ja vajutage AEGLASELT kolvile. Ärge pritsige ravimit kiiresti välja. Kui ravimit manustatakse lapsele, veenduge, et laps istub või on süles istuvas asendis enne, kui alustate ravimi manustamisega.
- 7 Pange kork tagasi, jättes adapteri oma kohale. Peske süstal vastavalt instruksioonile.



Süstla puhastamine ja hoidmine

- 1 Pärast iga manustamiskorda tuleb süstalt pesta. Tõmmake kolb välja ja peske mõlemad osad sooja seebiveega. Seejärel loputage veega.
- 2 Kuivatage kahes osas. Pange kolb tagasi. Hoidke süstalt puhtas kindlas kohas koos ravimiga.

Kui te võtate VFEND'i rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate VFEND'i võtta

VFEND'i suspensiooni tuleb võtta regulaarselt iga päev samal kellaajal. Kui unustate ühe annuse võtmata, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate VFEND'i võtmise

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

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

Kui arst otsustab ravi VFEND'iga lõpetada, ei tohiks teil tekkida mingeid kõrvaltoimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Lööve

Kollatõbi, muutused maksatalitlust peegeldavates vereanalüüsides

Pankreatiit

Teised kõrvaltoimed

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

- Nägemiskahjustused (nägemishäired, sealhulgas nägemise hägustumine, muutused värvide nägemises, valguse ebanormaalne talumatus, värvipimedus, silmakahjustus, 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 tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- Ninakõrvalkoobaste põletik, igemepõletik, külmavärinad, nõrkus
- Teatud tüüpi punaste (mõnikord seoses immuunsusega) ja/või valgete vererakkude (mõnikord koos palavikuga) arvu vähenemine, sealhulgas raskekujuline, vere hüübimist soodustavate vererakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu vähenemine
- Vere suhkru-, kaaliumi- ja naatriumisisalduse vähenemine
- Ärevus, depressioon, segasus, ärritus, unetus, hallutsinatsioonid
- Krambid, 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 trombide 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 tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- Gripitaolised sümptomid, seedetrakti ärritus ja põletik, seedetrakti põletik, mis põhjustab antibiootikumidega seotud kõhulahtisust, lümfisoonte põletikku
- Kõhu siseseina ja kõhuõõne elundeid katva õhukese koe põletik
- Lümfinaärmete suurenemine (võib mõnikord ka valus olla), luuüdihaire, suurenenud eosinofiilide arv
- Neerupealiste funktsiooni pärssimine, kilpnäärme alatalitus
- Ajufunktsiooni häired, Parkinsoni tõvele omased sümptomid, närvikahjustus, mis põhjustab käte või jalgade tuimust, valu, torkimis- või põletustunnet
- Tasakaalu- ja koordinatsioonihäired
- Ajuturse
- Kahelinägemine, rasked silmahaigused, sh silmade ning silmalaugude valu ja põletik, ebataavalised silmaliigutused, nägemisnärv kahjustus, mis põhjustab nägemiskahjustust, pimetähni turse
- Puuetundlikkuse vähenemine
- Maitsetundlikkuse häired
- Kuulmislangu, 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 südamelöökide vahelejätmine, mõnikord ebakorrapäraste elektriliste impulssidega
- Häired elektrokardiogrammis (EKG)
- Vere suurenenud kolesteroolisisaldus, vere suurenenud ureasisaldus
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh eluohtlik nahaseisund, mis põhjustab eriti suu nahal ja limaskestadel valulikke vilde ja haavandeid, 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 tekkida kuni ühel inimesel 1 000-st

- Kilpnäärme ületalitus
- Ajufunktsiooni halvenemine, mis on maksahaiguse raske tüsistus
- Nägemisnärv enamiku kiudude kaotus, silma sarvkesta hägustumine, silmade tahtmatud liigutused
- Villiline valgustundlikkus
- Haire, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab perifeerse närvisüsteemi teatud osa
- Südame rütmihäired või juhteteede häired (mõnikord eluohtlikud)
- Eluohtlik allergiline reaktsioon
- Verehübimishäired
- Allergilised nahareaktsioonid (mõnikord rasked), sh naha, nahaalusko, 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

On teada, et VFEND 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.

VFEND'i pikemaajasel kasutamisel on patsientidel teatatud nahavähist.

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

Kui mõni kõrvaltoimetest püsib või põhjustab ebamugavust, teatage oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem teavet selle ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas VFEND'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Suukaudse suspensiooni pulber: Hoida külmkapis 2°C...8°C enne lahustamist. Valmis suspensioon:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Järelejäänud suspensioon tuleb hävitada 14 päeva möödumisel valmistamisest.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VFEND sisaldab

- Toimeaine on vorikonasool.
- Üks pudel sisaldab 45 g pulbrit, millest saab 70 ml valmis suspensiooni. Üks milliliiter valmis suspensiooni sisaldab 40 mg vorikonasooli (vt lõik 3 „Kuidas VFEND'i” võtta).
- Teised koostisosad on sukroos, kolloidne ränidioksiid, titaandioksiid, ksantaankummi, naatriumtsitraat, naatriumbensoaat, sidrunhape, naturaalne apelsini maitseaine (vt lõik 2, VFEND 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sukroosi, bensoaati (naatriumbensoaati) ja naatriumi.

Kuidas VFEND välja näeb ja pakendi sisu

VFEND on valge kuni kollakasvalge pulber suukaudse suspensiooni valmistamiseks, mis lahustatult veega moodustab apelsinimaitsetise valge kuni kollakasvalge suspensiooni.

Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia.

Tootja

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Prantsusmaa

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

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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