

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Accord 50 mg filmdoboz
Voriconazole Accord 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Voriconazole Accord 50 mg filmdoboz
50 mg vorikonazol tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
63 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

Voriconazole Accord 200 mg filmdoboz
200 mg vorikonazol tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
251 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Voriconazole Accord 50 mg filmdoboz

Fehér-törtfehér, kerek, körülbelül 7,0 mm átmérőjű filmdoboz, egyik oldalán „V50” felirattal, a másikon felirat nélkül.

Voriconazole Accord 200 mg filmdoboz

Fehér-törtfehér, ovális, körülbelül 15,6 mm hosszú és 7,8 mm széles filmdoboz, egyik oldalán „V200” felirattal, a másikon felirat nélkül.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Voriconazole Accord széles spektrumú, triazol típusú, gombaellenes hatóanyag, amely felnőttek és 2 éves vagy idősebb gyermekek esetében az alábbi javallatokban alkalmazható:

Invazív aspergillosis kezelése.

Candidaemia kezelése nem neutropéniás betegeknél.

Súlyos, flukonazolra rezisztens invazív *Candida* fertőzések (beleértve *C. krusei*) kezelése.

Scedosporium fajok és *Fusarium* fajok által okozott súlyos gombás fertőzések kezelése.

A Voriconazole Accord-ot elsődlegesen a betegek progresszív, potenciálisan életveszélyes fertőzéseiben kell alkalmazni.

Invazív gombás fertőzések profilaxisa allogén haemopoieticus őssejt transzplantáció (HSCT) magas kockázatú recipiensei számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Elektrolit-zavarok – hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.4 pont).

A vorikonazol 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformában is kapható.

Kezelés

Felnőttek

A kezelést intravénásan és *per os* adott vorikonazol esetében is a meghatározott telítő dózissal kell indítani annak érdekében, hogy az első napon a dinamikus egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció jöjjön létre. A nagymértékű orális biohasznosulás (96%; lásd 5.2 pont) miatt az intravénásról a *per os* alkalmazásra történő áttérés klinikailag indokolt esetben helyénvaló.

A javasolt adagolásra vonatkozó részletes információkat a következő táblázat tartalmazza:

	Intravénás	Per os	
		40 kg és annál nagyobb testtömegű betegek*	40 kg-nál kisebb testtömegű betegek*
Telítő dózis (az első 24 órában)	6 mg/ttkg 12 óránként	400 mg 12 óránként	200 mg 12 óránként
Fenntartó dózis (az első 24 óra után)	4 mg/ttkg naponta kétszer	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

*Ez a 15 éves és annál idősebb betegekre is vonatkozik.

Kezelés időtartama

A kezelés időtartamának a beteg klinikai és mikológiai válaszára függően a lehető legrövidebbnek kell lennie. A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú vorikonazol kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Dózismódosítás (felnőttek)

Ha a beteg kezelésre adott reakciója nem kielégítő, a fenntartó dózis *per os* adagolás esetén naponta kétszer 300 mg-ra emelhető. 40 kg alatti betegek esetén a *per os* dózis naponta kétszer 150 mg-ra emelhető.

Ha a beteg nem tolerálja az emelt dózisú kezelést, a *per os* adagot 50 mg-onként kell naponta kétszer 200 mg-os fenntartó dózissá csökkenteni (vagy naponta kétszer 100 mg-ra 40 kg alatti beteg esetén).

A profilaktikus célú alkalmazásról szóló tudnivalókat lásd alább.

Gyermekek (2-<12 év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és <50 ttkg)

A vorikonazol a gyermekeknél javasolt adagolási rend szerint kell adagolni, mivel ezek a fiatal serdülők a vorikonazol inkább a gyermekekhez, mint a felnőttekhez hasonló módon metabolizálhatják.

A javasolt adagolási rend a következő:

	Intravénás	Per os
Telítő dózis (első 24 óra)	9 mg/ttkg 12 óránként	Nem javasolt
Fenntartó dózis (az első 24 órát követően)	8 mg/ttkg naponta kétszer	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg-os dózisban naponta kétszer)

Megjegyzés: 112, immunhiányos, 2 -<12 éves korú gyermek, valamint 26, immunhiányos 12-<17 éves korú serdülő beteg populációs farmakokinetikai vizsgálatai alapján.

Javasolt a kezelést intravénás kezelési sémával kezdeni, és a per os kezelési sémát csak klinikailag jelentős javulás után lehet fontolóra venni. Megjegyzendő, hogy a 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer akkora vorikonazol-expozíciót jelent, mint a 9 mg/ttkg-os per os dózis.

A gyermekeknek ajánlott per os dózisok olyan vizsgálatokon alapulnak, melyekben a vorikonazolt porból készült felsőleges szuszpenzió formájában adagolták. Gyermekek esetében a porból készült felsőleges szuszpenzió és a tabletták bioekvivalenciáját nem vizsgálták. Figyelembe véve a gyermekek feltételezett rövidebb bélrendszeri tranzitidejét, a tabletták felszívódása gyermekeknél a felnőttekétől eltérő lehet. Ezért a 2 és 12 év közötti gyermekeknek a készítmény felsőleges szuszpenzió formája javasolt.

Minden más serdülő (12-14 év között és ≥ 50 kg; 15-17 év között testtömegtől függetlenül)

A vorikonazolt úgy kell adagolni, mint a felnőtteknél.

Dózismódosítás [gyermekek (2 és 12 év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és <50 ttkg)]

Ha a beteg kezelésre adott válaszreakciója nem megfelelő, az adagot fokozatosan, 1 mg/ttkg-mal (vagy 50 mg-mal, ha a kezelés kezdetén a maximális 350 mg-os per os dózist alkalmazták) lehet emelni. Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, az adagot fokozatosan, 1 mg/ttkg-mal lehet csökkenteni (vagy 50 mg-mal, ha kezelés kezdetén a maximális 350 mg-os per os dózist alkalmazták).

Alkalmazását 2 és 12 év közötti, máj- és veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknek nem vizsgálták (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Profilaxis felnőttek és gyermekek esetében

A profilaxist a transzplantáció napján kell megkezdeni, és legfeljebb 100 napig lehet alkalmazni. A profilaxisnak a lehető legrövidebbnek kell lennie, az invazív gombás fertőzés (IFI) kialakulásának a neutropenia vagy immunszuppresszió alapján meghatározott kockázatától függően. Folyamatos immunszuppresszió vagy graft versus host betegség (GvHD) esetén a profilaxist a transzplantációt követően legfeljebb 180 napig lehet folytatni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A profilaktikus célú alkalmazás javasolt adagolási rendje megegyezik az adott korcsoportokban alkalmazott terápiás dózisokkal. Lásd a fenti kezelési táblázatokat.

A profilaxis időtartama

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazol 180 napnál hosszabb ideig tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták megfelelő mértékben.

A vorikonazol 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb ideig tartó profilaktikus alkalmazása esetén a előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A következő utasítások mind a kezelésre, mind pedig a profilaxisra egyaránt érvényesek

Dózismódosítás

Profilaktikus alkalmazásnál a hatás elmaradása vagy a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén a dózismódosítás nem javasolt. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Dózismódosítás más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén

Fenitoin egyúttadható a vorikonazollal, ha a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 200 mg-ról kétszer 400 mg-ra emelik és a 40 kg alatti betegek esetén a *per os* fenntartó dózist naponta kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra emelik, lásd 4.4 és 4.5 pont.

A rifabutin és a vorikonazol egyúttadása lehetőség szerint kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazás feltétlenül szükséges, a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 200 mg-ról kétszer 350 mg-ra emelik és a 40 kg alatti betegek esetén a *per os* fenntartó dózist naponta kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra emelik, lásd 4.4 és 4.5 pont.

Az efavirenz egyúttadható vorikonazollal, ha a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra emelik, és az efavirenz dózisát 50%-kal, vagyis naponta egyszer 300 mg-ra csökkentik. A vorikonazol-kezelés abbahagyásakor az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Az adagolást idős betegek esetén nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A *per os* alkalmazott vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolja a károsodott veseműködés. Ezért a *per os* adott dózist nem kell módosítani enyhe-súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. 4 órás hemodialízis alatt nem ürül akkora mennyiségű vorikonazol, ami szükségessé tenné a dózis módosítását.

Májelégtelenség

A normál telítő dózis adása javasolt, a fenntartó dózist azonban a felére kell csökkenteni vorikonazollal kezelt, enyhe-közepesen súlyos májcirrózisban (Child-Pugh A és B) szenvedők esetében (lásd 5.2 pont).

A vorikonazolt nem vizsgálták súlyos krónikus májcirrózisban (Child-Pugh C) szenvedők esetében.

Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a vorikonazol biztonságosságáról a kóros májfunkciós vizsgálati eredményű betegek esetében [az aszpartát-transzamináz (AST), az alanin-transzamináz (ALT), az alkalikus foszfatáz (ALP) vagy az összbilirubin szintje magasabb a normálérték felső határának 5-szörösénél].

A vorikonazol alkalmazása során előfordultak emelkedett májfunkciós teszt értékek és a májkárosodás klinikai jelei (például sárgaság), ezért súlyosan májkárosodott betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha az előny meghaladja a kockázatot. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer toxicitását fokozott figyelemmel kell kísérni (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Voriconazole Accord filmtablettát legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A vorikonazol együttdadása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A4-től, és amelyek megemelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciókkal jár (lásd 4.5 pont):

- Terfenadin, asztemizol
- Ciszaprid
- Pimozid, lurazidon
- Kinidin
- Ivabradin
- Ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin)
- Szirolimusz
- Naloxegol
- Tolvaptán
- Finerenon
- Venetoklax: a venetoklax adagjának beállítási fázisában és a kezelés megkezdésekor a együttes alkalmazás ellenjavallt.

A vorikonazol együttdadása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek indukálják a CYP3A4-et és jelentősen csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját:

- Együttdadása rifampicinnel, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal, pl. fenobarbitállal és közönséges orbáncfűvel (lásd 4.5 pont).
- Efavirenz
Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg-os vagy annál nagyobb dózisú efavirenz együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont). A vorikonazol és kisebb dózisú efavirenz együttes alkalmazásával kapcsolatos információkért (lásd 4.4 pont).
- Ritonavir
Együttdadása nagy dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 400 mg vagy ennél nagyobb dózis esetén) ellenjavallt (lásd 4.5 pont). Kisebb dózisú ritonavir együttes alkalmazásával kapcsolatos információkért (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Csak óvatosan szabad alkalmazni a Voriconazole Accord-ot olyan betegeknek, akik más azolokra túlérzékenyek (lásd még 4.8 pont).

Cardiovascularis rendszer

A vorikonazol a QTc-szakasz megnyúlásával járhat együtt. Ritkább esetekben *torsade de pointes* kialakulásáról is beszámoltak olyan vorikonazol szedő betegek esetén, akik egyéb rizikófaktorral is rendelkeztek, mint pl. korábbi cardiotoxicus kemoterápia, cardiomyopathia, hypokalaemia és egyidejűleg szedett gyógyszerek, melyek additív hatásúak lehetnek. A vorikonazol óvatosan adandó potenciálisan proarrhythmias állapotú betegeknek, mint például:

- veleszületett vagy szerzett QTc megnyúlás
- cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség esetén
- sinus bradycardia
- meglévő szimptomatikus arrhythmia

- egyidejűleg szedett, ismerten QTc-szakasz megnyúlást okozó gyógyszerek. Elektrolit-zavarok - hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia - esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.2 pont). Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálat során egyszeri dózisz, a szokásos napi vorikonazol dózis négyszeresének hatását vizsgálták a QTc-szakaszra. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt (lásd 5.1 pont).

Májtoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a vorikonazzal való kezelés alatt előfordultak súlyos májreakciók (beleértve a klinikailag manifeszt hepatitist, cholestasist és fulmináns, ill. fatális májelégtelenséget is). Reaktív jelenségek elsősorban súlyos alapbetegségben (túlnyomórészt rosszindulatú hematológiai betegségekből) szenvedők esetében fordultak elő. Átmeneti reaktív elváltozások, beleértve a hepatitist és sárgaságot, más azonosítható rizikófaktorral nem rendelkező betegek esetében fordultak elő. A májfunkciós zavarok a kezelés felfüggesztésekor általában reverzibilisnek bizonyultak (lásd 4.8 pont).

Májfunktio ellenőrzése

A Voriconazole Accord-ot kapó betegeknél a hepatotoxicitást gondosan ellenőrizni kell. A klinikai teendők közé kell tartozzon a Voriconazole Accord-kezelés kezdetekor, valamint a kezelés első hónapjában legalább hetente a májfunktio laboratóriumi ellenőrzése (különösen az AST és az ALT). A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, azonban ha az előnyök és a kockázatok értékelése alapján a kezelés folytatódik (lásd 4.2 pont), az ellenőrzés gyakorisága havonként egy alkalomra csökkenthető, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem változnak.

Ha a májfunkciós tesztek értéke jelentősen emelkedik, meg kell szakítani a Voriconazole Accord-kezelést, hacsak a kezelés által a betegre jelentett előnyök és kockázatok orvosi megítélése nem indokolja a kezelés folytatását.

A májfunkciót gyermekeknél és felnőtteknél is egyaránt ellenőrizni kell.

Súlyos dermatológiai mellékhatások

• *Fototoxicitás*

Emellett a Voriconazole Accord fototoxicitással – köztük olyan reakciókkal, mint például a szeplők, lentigo és keratosis actinica – és pseudoporphyriával társult. Fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek (pl. metotrexát stb.) egyidejű alkalmazása esetén fennáll a bőrreakciók és a bőrtotoxicitás fokozott kockázata. A Voriconazole Accord-kezelés alatt az összes beteg, köztük a gyermekek, kerüljék a direkt napfény-expozíciót, és megfelelő intézkedések, mint védőruházat és magas faktorszámú fényvédőkrém alkalmazása javasolt.

• *Bőr laphámsejtes karcinóma (SCC)*

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik közül néhánynál korábban fototoxikus reakciókat jelentettek. Ha a fototoxikus reakciók jelentkeznek, multidiszciplináris konzultáció szükséges, és a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni. A Voriconazole Accord adásának abbahagyása és más gombaellenes szer alkalmazása mérlegelendő. Ha a Voriconazole Accord-kezelést a fototoxicitással kapcsolatos elváltozások ellenére folytatják, akkor az esetleges premalignus elváltozások korai észlelése és kezelése érdekében szisztematikus és rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatot kell végezni. Premalignus bőrelváltozások vagy laphámsejtes carcinoma diagnózisa esetén a Voriconazole Accord-kezelést le kell állítani (lásd a Hosszan tartó kezelés résznél).

• *Súlyos bőrreakciók*

A vorikonazol alkalmazásával kapcsolatban bőrreakciókat (severe cutaneous adverse reaction – SCAR), például Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolýsist (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (drug reaction with eosinophilia and

systemic symptoms – DRESS) jelentettek, amely életveszélyes vagy halálos lehet. A beteget szorosan obszerválni kell, ha kiütések jelennek meg rajta, és a laesiók progressziója esetén a Voriconazole Accord adását abba kell hagyni.

Mellékvesékkel kapcsolatos események

Mellékvese-elégtelenség reverzibilis eseteit jelentették azokat – a vorikonazolt is beleértve – kapó betegeknél. Mellékvese-elégtelenséget jelentettek kortikoszteroidokkal együttesen vagy azok nélkül azokat kapó betegeknél. A kortikoszteroidok nélkül azokat kapó betegeknél a mellékvese-elégtelenség a szteroidképződés azok általi közvetlen gátlásával áll összefüggésben. A kortikoszteroidokat szedő betegeknél a metabolizmusukban bekövetkező, vorikonazollal összefüggő CYP3A4-gátlás túl magas kortikoszteroid-szinthez és mellékvese-szuppresszióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). A kortikoszteroidokkal együttesen vorikonazolt kapó betegeknél jelentettek Cushing-szindrómát is következményes mellékvese-elégtelenséggel vagy anélkül.

A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budeszontidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.5 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha kialakulnak a Cushing-szindróma vagy a mellékvese-elégtelenség jelei és tünetei.

Hosszan tartó kezelés

A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú expozíció (kezelés vagy profilaxis) esetén az előny-kockázat arány gondos mérlegelése szükséges, ezért a Voriconazole Accord-expozíció korlátozásának érdekében az orvosoknak mérlegelniük kell a gyógyszer szükségességét (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Hosszan tartó Voriconazole Accord-kezelés kapcsán a bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Transzplantált betegeknél a fluorid- és alkalikus foszfatázszint emelkedésével járó, nem fertőzőes eredetű periostitisről számoltak be. Ha egy betegnél skeletalis eredetű fájdalom, valamint a periostitisnek megfelelő radiológiai eltérések alakulnak ki, multidiszciplináris konzultációt követően a Voriconazole Accord adásának abbahagyása mérlegelendő (lásd 4.8 pont).

Látással kapcsolatos mellékhatások

Hosszantartó, látással kapcsolatos mellékhatásokat, köztük homályos látást, látóideg-gyulladást és papilloedemát jelentettek (lásd 4.8 pont).

Veseműködéssel kapcsolatos mellékhatások

Vorikonazollal kezelt súlyos betegeknél akut veseelégtelenséget figyeltek meg. Valószínű, hogy a vorikonazollal kezelt betegek egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszereket is kapnak, és fennállhatnak náluk további olyan körülmények is, amelyek csökkent veseműködést eredményezhetnek (lásd 4.8 pont).

Veseműködés ellenőrzése

A betegeknél ellenőrizni kell a normálistól eltérő veseműködés kialakulását. Ennek tartalmaznia kell laboratóriumi vizsgálatot, különös tekintettel a szérum kreatinin szintjére.

Hasnyálmirigy-működés ellenőrzése

A betegek, különösen az akut pancreatitis kockázatával bíró gyermekek (pl. kemoterápia,

haematopoeticus őssejt transzplantáció [HSCT] a közelmúltban) szoros ellenőrzése szükséges a Voriconazole Accord kezelés alatt. Az ilyen klinikai helyzetekben a szérum amiláz és lipáz ellenőrzését fontolóra lehet venni.

Gyermekek és serdülők

Két éven aluli gyermekek esetében az alkalmazás biztonságosságát és hatékonyságát nem állapították meg (lásd 4.8 és 5.1 pontok). Vorikonazol adása gyermekeknek 2 éves kortól javasolt. Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb gyakorisággal észleltek májenzim-emelkedést (lásd 4.8 pont). A májfunkciót mind gyermekek, mind felnőttek esetén ellenőrizni kell. Az orális biohasznosulás korlátozott mértékű lehet olyan 2-12 év közötti gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

- Súlyos dermatológiai mellékhatások (beleértve az SCC-t is)

Gyermekek körében magasabb a fototoxikus reakciók gyakorisága. Mivel laphámsejtes carcinoma kialakulásáról érkeztek jelentések, szigorú fényvédelmi intézkedések szükségesek ebben a betegpopulációban. Azoknál a gyermekeknél, akiknél a fény öregítő hatása által okozott elváltozások – pl. anyajegy és szeplők – jelentek meg, a napfény elkerülése és bőrgyógyászati kontroll javasolt – még a kezelés leállítását követően is.

Profilaxis

A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (hepatotoxicitás, súlyos bőrreakciók, köztük fototoxicitás és laphámsejtes carcinoma, súlyos vagy tartós látászavarok és periostitis) esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását.

Fenitoin (CYP2C9-szubsztrát és potens CYP450-enziminduktor)

A fenitoin vorikonazollal történő együttadásakor a fenitoin szint gondos ellenőrzése javasolt. A vorikonazol és fenitoin együttadása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

Ha a vorikonazolt egyidejűleg adják efavirenzzel, a vorikonazol adagját 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz adagját 24 óránként 300 mg-ra csökkenteni (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

Glaszdegib (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása várhatóan megnöveli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát (lásd 4.5 pont). Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt.

Tirozinkináz-gátlók (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlókkal várhatóan megnöveli a tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját és a nemkívánatos események kockázatát. Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifabutin (erős CYP450-enziminduktor)

A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt. Vorikonazol és rifabutin együttadása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Ritonavir (erős CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

A vorikonazol együttadása kis dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 100 mg) kerülendő, hacsak a betegre vonatkozó előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Everolimusz (CYP3A4-szubsztrát, Pgp-szubsztrát)

Vorikonazol és everolimusz együttesen történő alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az erre a helyzetre vonatkozó adagolási javaslat megtételéhez (lásd 4.5 pont).

Metadon (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal történő együttadásakor a metadonnal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás - beleértve a QTc idő megnyúlását - folyamatos monitorozása javasolt, mivel együttadásuk esetén megemelkedik a metadon szintje. A metadon dózisének csökkentése szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Rövid hatású ópiátok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil és egyéb, az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és a CYP3A4 által metabolizált rövid hatású ópiátok (pl. szufentanil) dózisének csökkentését fontolóra kell venni (lásd 4.5 pont). Mivel az alfentanil és vorikonazol egyidejű alkalmazásakor az alfentanil felezési ideje a 4-szeresére növekszik, és egy független, publikált vizsgálatban a vorikonazol fentanillal történő együttes alkalmazása a fentanil átlagos $AUC_{0-\infty}$ -értékének növekedését eredményezte, ezért az ópiátok alkalmazásával együttjáró mellékhatások (köztük a légzés hosszabb ideig tartó) gyakori ellenőrzésére lehet szükség.

Hosszú hatású ópiátok (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az oxikodon, és egyéb, a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású ópiátok (pl. hidrokodon) dózisének csökkentését mérlegelni kell. Az ópiátok alkalmazásával együttjáró mellékhatások gyakori ellenőrzésére lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor)

Per os vorikonazol és *per os* flukonazol együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél a vorikonazol C_{max} - és AUC_T -értékének jelentős megemelkedését eredményezte. A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy adásának gyakoriságát, amely ezt a hatást kiküszöbölné nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Laktóz

A készítmény laktózt tartalmaz, ezért nem adható azoknak a betegeknek, akik olyan ritkán előforduló örökletes betegségekben szenvednek, mint a galaktóz-intolerancia, teljes laktázhiány vagy glükóz-galaktózfelszívódási zavar.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként. Az alacsony nátriumtartalmú étrendet követő betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vorikonazol a citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és a CYP3A4 metabolizálják és a vorikonazol gátolja ezek aktivitását. Ezen izoenzimek gátlói és induktori növelhetik, illetve csökkenthetik a vorikonazol plazmakoncentrációját és a vorikonazol növelheti azoknak a szereknek a plazmaszintjét, amelyeket ezek a CYP450 izoenzimek metabolizálnak, különösen a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok esetében, mivel a vorikonazol egy erős CYP3A4-gátló, bár az AUC-értékek növekedése szubsztrátfüggő (lásd az alábbi táblázatot).

Ha másként nincs jelezve, a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat egészséges felnőtt férfi önkéntesekkel végezték, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig többszöri adagolást alkalmazva, naponta kétszer 200 mg *per os* vorikonazzal (BID). Ezek az eredmények más populációkra és alkalmazási módokra is érvényesek.

A vorikonazol óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyekről ismert, hogy a QT-szakasz megnyúlását okozzák. Amennyiben fennáll annak lehetősége is, hogy a vorikonazol megemeli a CYP3A4 izoenzimek által metabolizált szerek szintjét (egyes antihisztaminok, kinidin, ciszaprid, pimoizid és ivabradin), akkor az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd alább, illetve 4.3 pont).

Kölcsönhatási táblázat

Az alábbi táblázat a vorikonazol és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat sorolja fel terápiás osztályok szerint rendezve. A nyilak iránya az egyes farmakokinetikai paraméterek esetén azon alapul, hogy a geometriai átlagarányok 90%-os konfidencia szintje a 80-125% tartományon belül ($\leftrightarrow$), az alá ($\downarrow$) vagy fölé ($\uparrow$) esik. A csillag jelölés (*) a kétirányú kölcsönhatást mutatja. Az AUC_τ, AUC_t és AUC_{0-∞} sorrendben a görbe alatti területet mutatja az adagolási intervallumban, nulla időponttól a kimutathatóságig eltelt időig, valamint a nulla időponttól a végtelenig.

Gyógyszer	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
<i>Antacidumok</i>		
Cimetidin (400 mg naponta kétszer) [<i>nem specifikus CYP450-inhibitor és növeli a gyomor kémhatását</i>]	Vorikonazol C _{max} $\uparrow$ 18% Vorikonazol AUC _τ $\uparrow$ 23%	Dózismódosításra nincs szükség.
Omeprazol (40 mg naponta egyszer)* [<i>CYP2C19-inhibitor; CYP2C19- és CYP3A4-szubsztrát</i>]	Omeprazol C _{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol AUC _τ $\uparrow$ 280% Vorikonazol C _{max} $\uparrow$ 15% Vorikonazol AUC _τ $\uparrow$ 41% A vorikonazol egyéb CYP2C19-szubsztrát protonpumpa-gátlók metabolizmusát is gátolhatja és ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját is megnövelheti.	A vorikonazol dózismódosítására nincs szükség. A vorikonazolkezelés kezdetén a 40 mg és afeletti dózisban már omeprazolt kapó betegeknél az omeprazol dózisát a felére kell csökkenteni.
Ranitidine (150 mg naponta kétszer) [<i>növeli a gyomor kémhatását</i>]	Vorikonazol C _{max} és AUC _τ $\leftrightarrow$	Dózismódosításra nincs szükség.
<i>Antiarrhythmikus gyógyszerek</i>		

Digoxin (0.25 mg naponta egyszer) [<i>Pgp-szubsztrát</i>]	Digoxin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoxin $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Dózismódosításra nincs szükség.
Kinidin [<i>CYP3A4-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, ezeknek a gyógyszereknek az emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Antibakteriális gyógyszerek		
Flukloxacillin [<i>CYP450-induktor</i>]	A plazma vorikonazol-koncentrációjának jelentős csökkenéséről számoltak be.	Ha a vorikonazol és a flukloxacillin egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának lehetséges csökkenését (például terápiás gyógyszer-szint-monitorozással); szükség lehet a vorikonazol dózisának növelésére.
Makrolid antibiotikumok Azitromicin (500 mg naponta egyszer) Eritromicin (1 g naponta kétszer) [<i>CYP3A4-inhibitor</i>]	Vorikonazol C_{max} és $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} és $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazolnak sem az eritromicinre, sem az azitromicinre gyakorolt hatása nem ismert.	Dózismódosításra nincs szükség.
Rifabutin [<i>potens CYP450-induktor</i>] 300 mg naponta egyszer 300 mg naponta egyszer (együtt adva vorikonazollal 350 mg naponta kétszer)* 300 mg naponta egyszer (együtt adva vorikonazollal 400 mg naponta kétszer)*	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 69\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 78\%$ Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{max} \downarrow 4\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 32\%$ Rifabutin $C_{max} \uparrow 195\%$ Rifabutin $AUC_{\tau} \uparrow 331\%$ Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest,	A rifabutin és vorikonazol együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A vorikonazol fenntartó adagja intravénás alkalmazásnál naponta kétszer 5 mg/kg-ra, illetve <i>per os</i> alkalmazásnál naponta kétszer 200 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 350 mg-ra emelhető (40 kg alatti betegek esetében <i>per os</i> naponta kétszer 100 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ra) (lásd 4.2 pont).

	Vorikonazol C _{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC _τ ↑ 87%	A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt.
Rifampicin (naponta egyszer 600 mg) [<i>potens CYP450-induktor</i>]	Vorikonazol C _{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC _τ ↓ 96%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Daganatellenes gyógyszerek		
Glaszdegib [<i>CYP3A4-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).
Tretinoin [<i>CYP3A4-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a tretinoin koncentrációját és fokozhatja a mellékhatások kockázatát (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia).	A vorikonazol-kezelés alatt és annak abbahagyása után is javasolt a tretinoin dózisának módosítása.
Tirozinkináz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) [<i>CYP3A4-szubsztrátok</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, javasolt a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
Venetoklax [<i>CYP3A-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan növeli a venetoklax plazmakoncentrációját.	A vorikonazol együttes alkalmazása ellenjavallt a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrlási szakasza alatt (lásd 4.3 pont). Állandó napi dózis esetén szükség van a venetoklax dózisának csökkentésére a felírási segédlet utasításai szerint; szoros monitorozás javasolt a toxicitás jelei tekintetében.
Vinka alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: vinkrisztin és vinblasztin) [<i>CYP3A4-szubsztrátok</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a vinka alkaloidok plazmaszintjét és neurotoxicitáshoz vezethet.	Az együttes alkalmazás alatt meg kell fontolni a vinka alkaloidok dózisának módosítását.
Antikoagulánsok		

Warfarin (30 mg egyszeri dózis együttadva naponta kétszer 300 mg vorikonazollal [CYP2C9-szubsztrát]) Egyéb orális antikoagulánsok (többek között, de nem kizárólag: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- és CYP3A4-szubsztrátok]	A protrombin idő maximális növekedése megközelítőleg kétszeres volt. Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a kumarinok plazmakoncentrációját és ezért a protrombinidőt is.	A protrombinidő és egyéb megfelelő antikoagulációs tesztek gondos ellenőrzése javasolt, és az antikoagulánsok dózísát az eredményeknek megfelelően módosítani kell.
Antikonvulzánsok		
Karbamazepin és hosszú hatású barbiturátok (többek között, de nem kizárólag: fenobarbitál vagy mefobarbiturál) [potens CYP450-induktorok]	Bár nem vizsgálták, a karbamazepin és a hosszú hatású barbiturátok valószínűleg jelentősen csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Fenitoin [CYP2C9-szubsztrát és potens CYP450-induktor] naponta egyszer 300 mg naponta egyszer 300 mg (együttes alkalmazása naponta kétszer 400 mg vorikonazollal)*	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoin $C_{\max}$ ↑ 67% Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 34% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39%	A vorikonazol és fenitoin együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A fenitoin és vorikonazol együttes alkalmazásakor a fenitoin plazmaszintjének gondos ellenőrzése javasolt. A fenitoin alkalmazható a vorikonazollal egyidejűleg, ha a vorikonazol fenntartó dózísát intravénásan naponta kétszeri 5 mg/ttkg-ra, vagy <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ról 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetében naponta <i>per os</i> kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik (lásd 4.2 pont).
Antidiabetikumok		
Szulfonilureaszármazékok (többek között, de nem kizárólag: tolbutamid, glipizid és gliburid) [CYP2C9-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a szulfonilureaszármazékok plazmaszintjét, és ezért hypoglycaemiát okozhat.	Az együttes alkalmazás alatt a vércukorszint gondos ellenőrzése javasolt. Meg kell fontolni a szulfonilureaszármazékok dózísának csökkentését.

Gombaellenes gyógyszerek		
Flukonazol (naponta egyszer 200 mg) [CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy alkalmazásának gyakoriságát, ami ezt a hatást kiküszöbölhetné, nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák.
Antihisztaminok		
Asztemizol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, az asztemizol emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Terfenadin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a terfenadin emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
HIV-ellenes gyógyszerek		
Indinavir (800 mg naponta háromszor) [CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↔ Vorikonazol AUC _τ ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Ritonavir (proteázinhibitor) [<i>potens</i> CYP450-induktor és CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát] Nagy dózis (naponta kétszer 400 mg) Kis dózis (naponta kétszer 100 mg)*	Ritonavir C _{max} és AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Vorikonazol C _{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC _τ ↓ 39%	A vorikonazol és a ritonavir nagy dózisú együttadása (naponta kétszer 400 mg és annál nagyobb adag) ellenjavallt (lásd 4.3 pont) Vorikonazol és alacsony dózisú ritonavir (naponta kétszer 100 mg) együttes alkalmazás kerülendő, hacsak az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.

Egyéb HIV proteázgátlók (többek között, de nem kizárólag: szakvinavir, amprenavir és nelfinavir)* [CYP3A4-szubsztrátok és inhibitorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok mutatják, hogy a vorikonazol gátolhatja a HIV-proteázgátlók metabolizációját, és azt, hogy a vorikonazol metabolizációját gátolhatják a HIV-proteázgátlók.	Együttes alkalmazáskor az esetleges gyógyszertoxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondos ellenőrzés szükséges, valamint szükséges lehet a dózis módosítása.
Efavirenz (nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló) [CYP450-induktor, CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát] Naponta egyszer 400 mg efavirenz naponta kétszer 200 mg vorikonazzal együtt alkalmazva* Naponta egyszer 300 mg efavirenz naponta kétszer 400 mg vorikonazzal együtt alkalmazva*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% Naponta egyszer 600 mg efavirenzhez képest, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg vagy azt meghaladó dózisú efavirenz együttdása ellenjavallt (lásd 4.3 pont) A vorikonazolt lehet együttdadni efavirenzzel, ha a vorikonazol fenntartó adagját naponta kétszer 400 mg-ra emelik, és az efavirenz adagját naponta egyszeri 300 mg-ra csökkentik. Ha a vorikonazol kezelést abbahagyják, az efavirenz kezdeti adagját vissza kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Egyéb nem nukleozid típusú reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI) (többek között, de nem kizárólag: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-szubsztrátok, inhibitorok vagy CYP450-induktorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a NNRTI-k gátolhatják a vorikonazol metabolizációját és a vorikonazol gátolhatja az NNRTI-k metabolizációját. Az efavirenz vorikonazolra gyakorolt hatása alapján az NNRTI-k indukálhatják a vorikonazol metabolizációját.	A vorikonazol és az NNRTI-k együttdadásakor a betegeket az esetleges gyógyszertoxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell, és a dózis módosítása lehet szükséges.
Antipszichotikumok		
Lurazidon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

	lurazidon plazmakoncentrációját.	
Pimozid [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a pimozid emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Antivirális gyógyszerek		
Letermovir [CYP2C9- és CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ha a vorikonazol és a letermovir együttes alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának csökkenését.
Benzodiazepinek		
[CYP3A-szubsztrátok] Midazolám (egyetlen 0,05 mg/ttkg-os iv. adagban) Midazolám (egyetlen 7,5 mg-os per os adagban) Egyéb benzodiazepinek (többek között, de nem kizárólag: triazolám, alprazolám)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 3,7-szeres Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám C _{max} ↑ 3,8-szeres Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 10,3-szeres Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által lebontott egyéb benzodiazepinek plazmaszintjét, ami a szedatív hatás megnyúlásához vezethet.	Meg kell fontolni a benzodiazepinek dózisának csökkentését.
Cardiovascularis gyógyszerek		
Ivabradin [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, az ivabradin emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Cisztás fibrózis transzmembránkonduktancia-szabályozó potenciátorok		
Ivakaftor [CYP3A4 substrate]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti az ivakaftor plazmakoncentrációját és fokozhatja a mellékhatások kockázatát.	Javasolt az ivakaftor dózisának csökkentése.
Ergot származékok		

Ergot alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: ergotamin és dihidroergotamin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti az ergot alkaloidok plazmakoncentrációját és ergotizmushoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
A gastrointestinalis motilitást befolyásoló gyógyszerek		
Ciszaprid [CYP3A4-substrate]	Bár nem vizsgálták, a ciszaprid emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Gyógynövénykészítmények		
Orbáncfű [CYP450-induktor, Pgp-induktor] naponta háromszor 300 mg (együttadva egyszeri 400 mg vorikonazollal)	Egy független, publikált vizsgálatban, Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Immunszuppresszánsok		
[CYP3A4-szubsztrátok]		
Ciklosporin (stabil állapotú vesetranszplantált betegeknél tartós ciklosporinkezelésben)	Ciklosporin C _{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC _τ ↑ 70%	A vorikonazolkezelés kezdetekor ciklosporint kapó betegeknél a ciklosporindózis felére csökkentése és a ciklosporinszint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett ciklosporinszintet nephrotoxiciással hozták kapcsolatba. A vorikonazolkezelés befejezésekor a ciklosporinszint gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.
Everolimusz [P-gp-szubsztrát is]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli az everolimusz plazmakoncentrációját.	Vorikonazol és everolimusz együttes alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját (lásd 4.4 pont).
Szirolimusz (2 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Szirolimusz C _{max} ↑ 6,6-	A vorikonazol és szirolimusz együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Takrolimusz (0,1 mg/kg egyszeri dózis)	szerez, Szirolimusz $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 11-szeres Takrolimusz $C_{max} \uparrow$ 117% Takrolimusz $AUC_t \uparrow$ 221%	A vorikonazolkezelés kezdetekor takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimuszdózis harmadára való csökkentése és a takrolimuszszint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett takrolimuszszintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. A vorikonazolkezelés befejezésekor a takrolimuszszintet gondosan ellenőrizni kell, és a dózist szükség szerint emelni kell.
Mikofenolsav (1 g egyszeri dózis) [UDP-glükuronil-transzferáz-szubsztrát]	Mikofenolsav $C_{max} \leftrightarrow$ Mikofenolsav $AUC_t \leftrightarrow$	Dózismódosításra nincs szükség.
Lipidszintcsökkentő gyógyszerek/HMG CoA reduktáz gátlók		
Sztatinok (pl. lovasztatin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált sztatinok plazmaszintjét, ami rhabdomyolysishez vezethet.	Ha a vorikonazol és a CYP3A4 által metabolizált sztatinok együttes alkalmazása nem kerülhető el, az együttadás alatt meg kell fontolni a sztatin dózisának módosítását.
Nem szteroid szelektív mineralokortikoidreceptor- (MR) antagonisták		
Finerenon [CYP3A4 substrate]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a finerenon plazmaszintjét.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAIDs)		
[CYP2C9-szubsztrátok] Ibuprofen (400 mg egyszeri adag) Diklofenák (50 mg egyszeri adag)	 S-Ibuprofen $C_{max} \uparrow$ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 100% Diklofenák $C_{max} \uparrow$ 114% Diklofenák $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 78%	 Az NSAID-okhoz társuló mellékhatások és toxicitás gyakori ellenőrzése javasolt. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.
Opioidok		
Hosszú hatású ópiátok [CYP3A4-szubsztrátok] Oxikodon (10 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Oxikodon $C_{max} \uparrow$ 1,7-szeres Oxikodon $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 3,6-szoros	Az oxikodon és a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású ópiátok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentése válhat szükségessé. Az

		ópiátokhoz társuló mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.
Metadon (naponta egyszer 32-100 mg) [CYP3A4-szubsztrát]	R-metadon (aktív) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktív) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	A metadonnal összefüggő mellékhatások és toxicitás, beleértve a QT-szakasz megnyúlását, folyamatos monitorozása ajánlott. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet.
Rövid hatású ópiátok [CYP3A4-szubsztrátok]		
Alfentanil (20 µg/kg egyszeri adag, egyidejűleg alkalmazott naloxonnal)	Egy független, publikált tanulmányban, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-szoros	Az alfentanil, fentanil, valamint az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és CYP3A4 által metabolizált rövid hatású ópiátok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni. A légzésdepresszió és egyéb, az ópiátokhoz társuló mellékhatások hosszabb ideig tartó és gyakori ellenőrzése javasolt.
Fentanil (5 µg/kg egyszeri adag)	Egy független, publikált tanulmányban, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-szeres	
Opioidreceptor-antagonisták		
Naloxegol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a naloxegol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Orális fogamzásgátlók		
Orális fogamzásgátlók* [CYP3A4-szubsztrát; CYP2C19-inhibitor] 1 mg noretiszteron és 0,035 mg etinilösztradiol naponta egyszer)	Etinilösztradiol C_{max} ↑ 36% Etinilösztradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretiszteron C_{max} ↑ 15% Noretiszteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Az orális fogamzásgátlókkal összefüggő mellékhatások, köztük a vorikonazol mellékhatásainak gyakori ellenőrzése javasolt.
Szteroidok		
Kortikoszteroidok		
Prednizolon (60 mg egyszeri dózis) [CYP3A4-szubsztrát]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Dózismódosításra nincs szükség. Hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budeszolidot és intranasális kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell

		mellékvesekéregkárosodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.4 pont).
<i>Vazopresszinreceptor-antagonisták</i>		
Tolvaptán [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a vorikonazol terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan.

Állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A lehetséges kockázat emberekre nézve nem ismert.

A Voriconazole Accord-ot nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha az anyai előny egyértelműen felülmúlja az esetleges magzati kockázatot.

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt mindig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Szoptatás

A vorikonazol kiválasztódását az anyatejbe nem vizsgálták. A Voriconazole Accord kezelés megkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Egy állatokon végzett kísérletben sem a hím, sem a nőstény patkányokon nem mutatták ki a termékenység károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Voriconazole Accord mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Átmeneti és reverzibilis látászavarokat okozhat, beleértve a homályos látást, a megváltozott/fokozott vizuális érzékelést és/vagy fotofóbiát. Ezen tünetek jelentkezésekor a betegnek kerülnie kell a potenciálisan veszélyes feladatok végzését, mint például a vezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonsági profil összefoglalása

A vorikonazol felnőttekre vonatkozó biztonsági jellemzőit több mint 2000 személyt (ezek közül 1603 felnőtt beteg klinikai vizsgálatokban vett részt), valamint további 270, profilaktikus klinikai vizsgálatban részt vevő felnőttet tartalmazó integrált biztonságossági adatbázisra alapozzuk. Ez heterogén populáció, melyben malignus hematológiai betegségben szenvedők, oesophagealis

candidiasisban és refrakter gombás fertőzésekben szenvedő HIV fertőzöttek, nem neutropeniás candidaemias ill. aspergillosis betegek, valamint egészséges önkéntesek is találhatók. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a látáskárosodás, láz, kiütés, hányás, émelygés, hasmenés, fejfájás, perifériás ödéma, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, légzési distress és hasi fájdalom voltak.

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség, ha a vizsgálat biztonságossági adatait kor, rassz vagy nem szerint elemezték.

A mellékhatások táblázatos összesítése

Mivel a vizsgálatok többsége nyílt jellegű volt, az alábbi táblázat szervrendszerenként csoportosítva tartalmaz minden okozati viszonyban lévő mellékhatást és azok gyakorisági kategóriáit 1873 felnőtt összevont terápiás (1603) és profilaktikus (270) vizsgálat adatai alapján.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek megadásra:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vorikonazollal kezelt egyéneknél jelentett nemkívánt hatások:

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		sinusitis	pseudomembranosus colitis		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		laphámsejtes carcinoma (beleértve az <i>in situ</i> cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is)*,**			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		agranulocytosis ¹ , pancytopenia, thrombocytopenia ² , leukopenia, anaemia	csontvelő elégtelenség, lymphadenopathia, eosinophilia	disseminált intravasculáris coagulatio	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység	anaphylactoid reakció	

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Endokrin betegségek és tünetek			mellékvese-elégtelenség, hypothyreosis	hyperthyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	peripheriás oedema	hypoglykaemia, hypokalaemia, hyponatraemia			
Pszichiátriai kórképek		depresszió, hallucináció, szorongás, insomnia, agitáció, zavart állapot			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	convulsio, ájulás, tremor, fokozott izomtónus ³ , paraesthesia, somnolentia, szédülés	agyoedema, encephalopathia ⁴ , extrapyramidalis zavar ⁵ , perifériás neuropathia, ataxia, hypaesthesia, ízérzékszavar	hepaticus encephalopathia, Guillain–Barre szindróma, nystagmus	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látáskárosodás ⁶	retinalis vérzés	látóideg rendellenesség ⁷ , papillaoedema ⁸ , oculogyriás krízis, diplopia, scleritis, blepharitis	opticus atrophia, cornea homály	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			halláscsökkenés, vertigo, tinnitus		

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		supraventricularis arrhythmia, tachycardia, bradycardia	kamrafibrilláció, kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, elektrokardogramon QT megnyúlás, supraventricularis tachycardia	torsades de pointes, teljes atrioventricularis blokk, szárblokk, nodalis ritmus	
Érbetegségek és tünetek		hypotensio, phlebitis	thrombophlebitis, lymphangitis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	respiratorikus distressz ⁹	akut légzési distressz szindróma, tüdőoedema			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, émelygés	cheilitis, dyspepsia, székrekedés, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, nyelvduzzanat, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	sárgaság, cholestaticus sárgaság, hepatitis ¹⁰	májelégtelenség, hepatomegalia, cholecystitis, cholelithiasis		
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés	exfoliatív dermatitis, alopecia, maculopapulris kiütés, pruritus, erythema, fototoxicitás*	Stevens—Johnson-szindróma ⁸ , purpura, urticaria, allergiás dermatitis, papuláris kiütés, macularis kiütés, ekcéma	toxicus epidermalis necrolysis ⁸ , angiooedema, keratosis actinica*, pseudoporphyria, erythema multiforme, psoriasis, gyógyszerkiütés, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerre	cutan lupus erythematosus*, szeplők*, lentigo*

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
				akció (DRESS) ⁸	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájdalom	arthritis, periostitis*,* *		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		akut veseelégtelenség, haematuria	renalis tubularis necrosis, proteinuria, nephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	mellkasi fájdalom, arcoedema ¹¹ , asthenia, hidegrázás	reakció az infúzió helyén, influenzaszerű betegség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatininszint a vérben	a vér karbamidszintjének emelkedése, a vér koleszterinszintjének emelkedése		

*A forgalomba hozatalt követően azonosított, gyógyszer okozta mellékhatás

**A gyakorisági kategória egy megfigyeléses vizsgálaton alapul, amelyben másodlagos adatforrásokból származó, valós körülmények között keletkezett adatokat használtak fel Svédországban

¹ Beleértve: lázas neutropenia és neutropenia.

² Beleértve: immun thrombocytopeniás purpura.

³ Beleértve: tarkómerevség és tetania.

⁴ Beleértve: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia és metabolikus encephalopathia.

⁵ Beleértve: akathisia és parkinsonismus.

⁶ Lásd a „Látáskárosodás” című bekezdést a 4.8 pontban.

⁷ A forgalomba hozatal után beszámoltak hosszan tartó opticus neuritistről. Lásd 4.4 pont.

⁸ Lásd 4.4 pont.

⁹ Beleértve: nehézlégzés és terheléses nehézlégzés.

¹⁰ Beleértve: gyógyszer által okozott májkárosodás, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás és hepatotoxicitás.

¹¹ Beleértve: periorbitalis oedema, ajakoedema és szájoedema.

* A forgalomba hozatal engedélyezését követő alkalmazás után azonosított nemkívánatos események

Egyes mellékhatások leírása

Látáskárosodások

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazollal kapcsolatban nagyon gyakoriak voltak a látáskárosodások (beleértve: homályos látás, fénykerülés, chloropsia, chromatopsia, színvaktság, cyanopsia, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, hemeralopia, oscillopsia, photopsia, scotoma scintillans, csökkent látásélesség, látási fényesség, látótér defectus, üvegtesti homályok és

xanthopsia). Ezek a látáskárosodások átmenetiek és teljes mértékben visszafordíthatók voltak, többségükben 60 percen belül spontán megszűntek, továbbá klinikailag szignifikáns, hosszú távú, a látásra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Bizonyított, hogy a vorikonazol dózisok ismétlésével ez a hatás gyengül. A látáskárosodások általában enyhék voltak, ritkán vezettek a kezelés megszakításához, hosszú távú következménnyel pedig nem jártak. A látáskárosodások a nagyobb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatók kapcsolatba.

A hatásmechanizmus ismeretlen, támadáspontja azonban valószínűleg a retinán belül van. Egészséges önkénteseken vizsgálva a vorikonazolnak a retina működésére kifejtett hatását, a vorikonazol csökkentette az elektroretinogram (ERG) hullám amplitúdóját. Az ERG az elektromos impulzusokat méri a retinában. Az ERG változások a 29 napos kezelés során nem fokozódtak tovább, és a vorikonazol kezelés befejezésével teljes mértékben visszaállt az eredeti állapot.

A forgalomba hozatalt követően jelentések érkeztek hosszan tartó vizuális nemkívánatos eseményekről (lásd 4.4 pont).

Dermatológiai reakciók

A klinikai vizsgálatok során a dermatológiai reakciók nagyon gyakoriak voltak a vorikonazzal kezelt betegek körében, de ezek a betegek valamilyen súlyos alapbetegségben szenvedtek, és több különböző gyógyszert szedtek egyszerre. A kiütések többsége enyhe-közepesen súlyos volt. A vorikonazol-kezelés alatt a betegeknél súlyos bőrreakciók (SCAR) alakultak ki, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) (nem gyakori), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (ritka), az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) (ritka) és az erythema multiformét (ritka) is (lásd 4.4 pont).

Ha a betegen kiütések jelennek meg, gondos ellenőrzésre van szükség, és ha a laesiók progrediálnak, meg kell szakítani a Voriconazole Accord adását. Fényérzékenységi reakciókat – például szeplők, lentigo és keratosis actinica – jelentettek, különösen hosszantartó kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó Voriconazole Accord-kezelésben részesültek, mechanizmusát még nem határozták meg (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós tesztek

A vorikonazol klinikai vizsgálataiban során a normálérték felső határát több, mint 3-szorosan meghaladó (nemkívánatos eseményt nem feltétlenül okozó) transz-amináz-emelkedések összes előfordulása a vorikonazol kapott felnőttek körében 18,0% (319/1768), a gyermekek körében 25,8% (73/283) volt, a terápiás és profilaktikus alkalmazások adatainak összesítése szerint. A májfunkciós értékek rendellenességei a magasabb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatóak kapcsolatba. A rendellenes májfunkciós értékek az esetek túlnyomó részében normalizálódtak a kezelés során dózismódosítás nélkül vagy dózismódosítást, illetve a kezelés megszakítását követően.

A vorikonazol egyéb súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél kapcsolatba hozták súlyos májtoxicitás kialakulásával. Ezek között előfordult sárgaság, hepatitis és halált okozó májelégtelenség is (lásd 4.4 pont).

Profilaxis

Egy nyílt, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek elsődleges profilaxisaként alkalmazott vorikonazol és itraconazol hasonlították össze, a betegek 39,3%-nál jelentették a vorikonazol nemkívánatos események miatti végleges leállítását az itraconazol kar betegeinek 39,6%-val szemben. A kezelés során kialakult hepatikus nemkívánatos események miatt a vizsgálati gyógyszer végleges leállítására került sor a vorikonazol kapó betegek közül 50 (21,4%) és az itraconazol kapó betegek közül 18 betegnél (7,1%).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát 288, 2-<12 év közötti (169), illetve 12 és 18 év közötti (119) gyermekben vizsgálták, akik profilaktikus céllal (183), illetve terápiás céllal (105) kaptak vorikonazolt klinikai vizsgálatokban. A vorikonazol biztonságosságát további 158, 2–12 éves gyermek részvételével vizsgálták méltányossági alapon kiterjesztett használati programok keretében. Összeségében, a vorikonazol biztonságossági profilja a gyermekpopulációban a felnőttekéhez volt hasonló. Azonban a felnőttekkel összehasonlítva, a gyermekgyógyászati betegeknél a klinikai vizsgálatokban egy, a nemkívánatos eseményként jelentett májenzim-emelkedés nagyobb gyakoriságára irányuló tendencia volt megfigyelhető (a transzamináz-emelkedés gyermekeknél 14,2%-ban, míg felnőtteknél 5,3%-ban fordult elő).

Egy „compassionate use” program keretében, ahol 22, 2 évnél fiatalabb beteg kapott vorikonazolt, az alábbi mellékhatásokat (nem zárható ki az összefüggés a vorikonazollal) jelentették: fényérzékenységi reakció (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), emelkedett bilirubinérték (1), májenzimek emelkedése (1), kiütés (1) és papillaoedema (1).

A forgalomba hozatalt követően vannak pancreatitistről szóló beszámolók gyermekkorú betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során három esetben fordult elő véletlen túlادagolás. Mindegyik gyermekeknél történt, akik a vorikonazol ajánlott intravénás dózisának legfeljebb ötszörösét kapták. Mellékhatásként egy esetben 10 percig tartó fotofóbiát jelentettek.

A vorikonazolnak nincs ismert antidotuma.

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. Túlادagolás esetén a hemodialízis segítheti a vorikonazol szervezetből való eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes gyógyszerek, triazol- és tetrazolszármazékok, ATC kód: J02A C03

Hatásmechanizmus

A vorikonazol egy triazol típusú gombaellenes szer. A vorikonazol elsődleges hatásmechanizmusa, hogy gátolja a gomba citokróm P450 által mediált 14 alfa-szterol demetilációját, ez utóbbi a gombák ergoszterin bioszintézisének esszenciális lépése.

A 14 alfa-metil-szterol felhalmozódása összefüggésben van a gomba sejtfalában lévő ergoszterol következetes csökkenésével, és feltételezhetően ez eredményezi a vorikonazol gombaellenes hatását. A vorikonazol a gombák citokróm P450 enzim rendszerére szelektívebb, mint különböző emlősök citokróm P450 enzim rendszerére.

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggések

Tíz terápiás vizsgálat során az egyének átlagos és maximális plazmakoncentrációjának középértéke 2425 ng/ml (interkvartilis tartomány 1193 és 4380 ng/ml között), illetve 3742 ng/ml (interkvartilis tartomány 2027 és 6302 ng/ml között) volt. Az átlagos, maximális és minimális vorikonazol

plazmakoncentráció és a hatásosság között nem találtak szoros összefüggést a terápiás vizsgálatok során, és a profilaktikus vizsgálatok során ezt a kapcsolatot nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok adatainak farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzése szoros összefüggést mutatott a vorikonazol plazmakoncentrációja és a májfunkciós vizsgálati értékek eltérései, illetve a látászavarok között. A profilaktikus vizsgálatok során dózismódosítást nem vizsgáltak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

In vitro a vorikonazol széles spektrumú gombaellenes aktivitást mutat. Antifungális hatása a *Candida* fajokra (beleértve a flukonazol rezisztens *C. krusei*-t és a rezisztens *C. glabrata* törzseket, valamint a *C. albicans* törzseket), és fungicid hatása van az összes vizsgált *Aspergillus* fajra. Továbbá a vorikonazol *in vitro* fungicid hatást mutat az újabban előtérbe kerülő gombás kórokozók ellen, beleértve olyanokat, mint a *Scedosporium* vagy a *Fusarium*, amelyek korlátozottan érzékenyek a meglévő gombaellenes szerekre.

Klinikai hatékonyságot (definíció szerint részleges vagy teljes válasszal) mutatott *Aspergillus* fajok, beleértve *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* fajok, beleértve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* valamint a *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* és a *C. guilliermondii* korlátozott számú esetben; *Scedosporium* fajok, beleértve *S. apiospermum*, *S. prolificans* és *Fusarium* fajok esetében.

Egyéb kezelt gombás fertőzések (gyakran részleges vagy teljes válasszal) között megtalálhatók az alábbiak izolált esetei: *Alternaria* fajok, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladospirium* fajok, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* fajok beleértve *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* és *Trichosporon* fajok beleértve *T. beigelii* fertőzések.

In vitro aktivitást tapasztaltak klinikai izolátumok ellen a következő esetekben: *Acremonium* fajok, *Alternaria* fajok, *Bipolaris* fajok, *Cladophialophora* fajok és *Histoplasma capsulatum*. A legtöbb törzset a 0,05-2 µg/ml közti vorikonazolkoncentráció gátolta.

In vitro aktivitás mutatkozott a következő kórokozók ellen, bár klinikai jelentősége nem ismert: *Curvularia* fajok és *Sporothrix* fajok.

Határértékek

A kezelés megkezdése előtt mintát kell venni gombatenyésztésre és egyéb releváns laboratóriumi vizsgálatokat (szerológiai, hisztopatológiai) is el kell végezni a kiváltó kórokozó izolálása és azonosítása céljából. A kezelést a tenyésztés és a laboratóriumi vizsgálatok eredményének ismertetése előtt is el lehet kezdeni, mielőtt ezek az eredmények hozzáférhetők, a fertőzés elleni kezelést ennek megfelelően módosítani kell.

A humán fertőzések kialakulásáért leggyakrabban felelős fajok a *C. albicans*, a *C. parapsilosis*, a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* és a *C. krusei*, melyek mindegyiknél a vorikonazol minimális gátló koncentrációja (MIC-értéke) általában kisebb mint 1 mg/l.

Ugyanakkor, a vorikonazol *Candida* fajokkal szembeni *in vitro* aktivitása nem egységes. Specifikusan a *C. glabrata* esetén, a vorikonazolnak a flukonazolrezisztens izolátumoknál mért MIC-értékei magasabbak voltak, mint a flukonazolra érzékeny izolátumoknál. Ezért a *Candida* faj-szintű meghatározását mindenképpen meg kell próbálni. Amennyiben antifungális szerekre való érzékenységi vizsgálat elvégzése lehetséges, a mért MIC-értékek interpretálása történhet az European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) által meghatározott határérték-kritériumok alapján.

Érzékenységi vizsgálat határértékei

Az Antibiotikum-érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága (EUCAST) a vorikonazol vonatkozásában megállapította a MIC (minimális gátló koncentráció) érzékenységi vizsgálatának értelmezési kritériumait, amelyek felsorolása itt található:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Klinikai tapasztalat

A sikeres kezelést ebben a fejezetben teljes vagy részleges válaszként határozzuk meg.

Aspergillus fertőzések – hatékonyság aspergillosisban szenvedő, rossz prognózisú betegeknél

A vorikonazol *in vitro* fungicid hatással bír az *Aspergillus* fajok ellen. Az akut invazív aspergillosis elsődleges kezelése során a vorikonazol hatékonyságát és túlélési előnyét a hagyományos amfotericin B-hez képest egy nyílt, randomizált, multicentrikus vizsgálatban bizonyították, amelyben 277 immunhiányos beteget kezeltek 12 héten át.

Az első 24 órában 12 óránként intravénásan adott 6 mg/ttkg-os telítő dózist követően 12 óránként 4 mg/ttkg-os fenntartó dózisban alkalmazták a vorikonazolt legalább 7 napon keresztül. Ezután lehetett átállni a 12 óránként 200 mg *per os* gyógyszerformával történő kezelésre. Az intravénás kezelés átlagos hossza 10 nap volt (2-85 napos tartományban). Az intravénás vorikonazolkezelést követően a *per os* alkalmazott terápia átlagos hossza 76 nap volt (2-232 napos tartományban).

Kielégítő általános választ (a fertőzésnek tulajdonítható tünetek, a radiológiai/bronchoscopos elváltozások teljes vagy részleges javulását) tapasztaltak a vorikonazollal kezelt betegek 53%-ánál, szemben az összehasonlító szerrel kezelt betegek 31%-ával. A vorikonazol 84 napos túlélési rátája statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint az összehasonlító gyógyszer esetében, valamint klinikailag és statisztikailag szignifikáns előny mutatkozott mind a túlélés, mind pedig a toxicitás miatti megszakításig eltelt idő szempontjából a vorikonazol javára.

Ez a vizsgálat megerősítette egy korábbi prospektív vizsgálat eredményeit, amelyben pozitív eredmény mutatkozott rossz prognózisú betegeknél, beleértve a graft versus host betegséget és különösképpen az agyi infekciókat (amelyek rendszerint majdnem 100%-os mortalitással járnak).

A vizsgálatokban kezeltek agyi, sinus, tüdő és disszeminált aspergillosist csontvelő- és szervátültetetéses, rosszindulatú hematológiai betegségekben, rákban és AIDS-ben szenvedő betegeket is.

Candidaemia nem neutropeniás betegekből

Nyílt, összehasonlító vizsgálat mutatta ki a vorikonazol és amfotericin B-t követő flukonazol séma hatékonyságát candidaemia elsődleges kezelésében. 370 nem neutropeniás igazoltan candidaemiás beteget (12 év felettiek) vontak be a vizsgálatba, közülük 248-at vorikonazollal kezeltek. A vorikonazol csoportból kilenc alanynak, az amfotericin B-t követő flukonazol csoportból 5 alanynak mikológiai igazolt mély szöveti fertőzése is volt. A veseelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A közepes kezelési időtartam mindkét karon 15 nap volt. Az elsődleges elemzésben a gyógyszert nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee, DRC) értékelte a sikeres választ, melyet a kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) 12 héttel a fertőzés valamennyi klinikai jelének és tünetének megszűnésével/javulásával és a *Candida* vérből illetve a mély szövetekből történő eradikációjával definiáltak. Azon betegeket, akiket a kezelés befejezése után 12 héttel nem értékelték, sikertelen esetnek nyilvánították. Ebben az elemzésben mindkét karon a sikeres válaszok aránya 41% volt.

A másodlagos elemzés alapján, mely a DRC által az utolsó értékelhető időpontban végzett felmérés eredményét használta fel (EOT, illetve az azt követő 2, 6 vagy 12 héttel), a vorikonazol és az amfotericin B-t követő flukonazol séma sikeres válaszána aránya 65% illetve 71% volt.

A vizsgálok által ezen időpontokban meghatározott sikeres kimenetel az alábbi táblázatban látható.

Időpont	Vorikonazol (N=248)	Amfotericin B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 héttel a kezelés befejezése után	125 (50%)	62 (51%)
6 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	55 (45%)
12 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	51 (42%)

Súlyos, refrakter *Candida* fertőzések

A vizsgálat 55 súlyos, refrakter, szisztémás *Candida* fertőzésben (beleértve a candidaemiát, a disszeminált, vagy más invazív candidiasist) szenvedő beteget foglalt magában, akiknél a korábbi gombaellenes kezelés, főképpen flukonazzal, eredménytelennek bizonyult. A kezelésre adott válasz 24 beteg esetében volt sikeres (15 teljes, 9 részleges válasz). A flukonazolrezisztens nem *albicans* fajok esetén a sikeres válaszok a következők voltak: 3/3 *C. krusei* (teljes válasz) és 6/8 *C. glabrata* (5 teljes, 1 részleges) fertőzés esetén. A klinikai eredményeket a csekély számú érzékenységi adat is megerősítette.

Scedosporium és *Fusarium* fertőzések

A vorikonazol hatékonynak bizonyult a következő ritka kórokozó gombák ellen:

Scedosporium fajok

28 *S. apiospermum* által fertőzött beteg közül 16 esetben (6 teljes, 10 részleges válasz) volt sikeres a vorikonazolkezelés, 7 *S. prolificans* fertőzöttből pedig 2 esetben (mindkettő részleges válasz). Továbbá 3 beteg közül, akiknek a fertőzését egynél több organizmus okozta, beleértve *Scedosporium* fajokat, egy esetben tapasztaltak sikert.

Fusarium fajok

17 betegből hetet (3 teljes, 4 részleges válasz) kezeltek sikeresen vorikonazzal. Ebből a 7 betegből háromnak szem, egynek sinus, háromnak pedig szisztémás fertőzése volt. További négy fusariosisban szenvedő betegnek volt számos más organizmus által okozott fertőzése is, közülük kettő esetében volt sikeres a kezelés.

A fent említett ritka fertőzésekben szenvedő, vorikonazzal kezelt betegek többsége nem bírta a korábbi antifungális kezeléseket, vagy azok hatástalannak bizonyultak.

Invazív gombás fertőzések (IFI) elsődleges profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienseknél, akiknél korábban nem állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IFI

Egy nyílt, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban elsődleges profilaxisként alkalmazott vorikonazol és itraconazol hasonlítottak össze felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipiensek esetében. Sikeres kimenetelnek az számított, ha a vizsgálati gyógyszerrel a profilaxist a HSCT-től számított 100 napon keresztül lehetett folytatni (14 napnál hosszabb megszakítás nélkül), valamint a HSCT-től számított 180 napos túlélés igazolt vagy valószínűsíthető IFI nélkül. A módosított kezelési szándék szerinti (MITT) csoportban 465 allogén HSCT-recipiens volt, a betegek 45%-ánál állt fenn AML. Az összes beteg 58%-ánál végeztek myeloablatív kondicionáló kezelést. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxist a HSCT után azonnal megkezdtek: 224 beteg vorikonazol, 241 beteg pedig itraconazol kapott. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 96 nap volt a vorikonazol, és 68 nap volt az itraconazol esetében, a MITT csoportban.

Az alábbi táblázat bemutatja a sikerességi arányokat és egyéb másodlagos végpontokat:

Vizsgálati végpont	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidencia-intervallum (CI)	P-érték
Sikeres kimenetel a 180. napon*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sikeres kimenetel a 100. napon	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Legalább 100 napig végzett profilaxis a vizsgálati gyógyszerrel	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Túlélés a 180. napig	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 180. napig	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 100. napig	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a vizsgálati gyógyszer alkalmazása alatt	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t és a p-értékeket a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Az alábbi két táblázat az áttöréssel IFI arányát a 180. napig, valamint a 180. napi sikeres kimenetelként definiált elsődleges vizsgálati végpontot mutatja meg, az AML-betegek és a myeloablatív kondicionáló adagolási rendek esetében, ilyen sorrendben:

AML

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidencia-intervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)*

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Myeloablatív kondicionáló kezelés

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidencia-intervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)*

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Invazív gombás fertőzések (IFI) másodlagos profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn

A vorikonazolt másodlagos profilaxisként vizsgálták egy nyílt, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, olyan felnőtt, allogén HSCT-recipiente körében, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn. Az elsődleges végpont az igazolt vagy valószínűsíthető IFI előfordulásának gyakorisága volt a HSCT-t követő egy év alatt. Az MITT csoportban 40 olyan beteg volt, akiknél korábban fennállt IFI, közülük 31 aspergillosis, 5 candidiasis és 4 egyéb IFI eset volt. A MITT csoportban a vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 95,5 nap volt.

A HSCT utáni első évben a betegek 7,5%-nál (3/40) alakult ki igazolt vagy valószínűsíthető IFI, ebből egy eset candidaemia, egy eset scedosporiosis (mindkét eset korábbi IFI relapsza volt), egy eset pedig zygomycosis volt. A 180. napon a túlélési arány 80,0% (32/40) volt, 1 év után pedig 70,0% (28/40).

A kezelés időtartama

A klinikai kipróbálás során 705 beteg részesült 12 hétnél hosszabb vorikonazolkezelésben, 164 beteg pedig 6 hónapnál tovább kapott vorikonazolt.

Gyermekek és serdülők

Vorikonazollal kezeltek 53, 2 és 18 év közötti beteget két prospektív, nyílt, nem összehasonlító, multicentrikus klinikai vizsgálatban. Az egyik vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akik lehetséges, igazolt vagy valószínűsíthető invazív aspergillosisban (IA) szenvedtek, közülük 14 betegnél állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IA, és őket belevették az MITT hatásossági elemzésekbe. A másik vizsgálatba 22 olyan beteget vontak be, akiknél invazív candidiasis állt fenn (beleértve a candidaemiát (ICC) és az oesophagealis candidiasist is (EC)), és akiknél elsődleges vagy mentőterápiára volt szükség; közülük 17 beteget vettek bele az MITT hatásossági elemzésekbe. Az IA betegeknek a globális válasz teljes aránya 6 hét után 64,3% (9/14) volt, a globális válasz aránya 40% volt (2/5) a 2 és 12 év közötti betegeknek, és 77,8% volt (7/9) a 12 és 18 év közötti betegeknek. ICC betegeknek a globális válasz aránya a kezelés végén 85,7% volt (6/7), az EC betegeknek pedig a globális válasz aránya a kezelés végén 70% volt (7/10). A teljes válaszarány (ICC és EC kombinálva) 88,9% volt (8/9) a 2 és 12 év közötti betegeknek, és 62,5% volt (5/8) a 12 és 18 év közötti betegeknek.

A QTc megnyúlás klinikai vizsgálatai

Egy placebo kontrolllos, randomizált, egyszeri dóziséval keresztezett vizsgálat során egészséges önkénteseken vizsgálták a vorikonazol és ketokonazol három különféle *per os* dózisainak QTc-szakaszra gyakorolt hatását. A placebo-beállított közepes maximális alapértékről történő QTc emelkedés 800, 1200 és 1600 mg vorikonazol esetén 5,1, 4,8 és 8,2 msec, illetve 800 mg ketokonazol esetén 7,0 msec volt. A vizsgált csoportokban egyetlen beteg esetén sem növekedett a QTc értéke ≥ 60 msec-mal az alapérték fölé. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A vorikonazol farmakokinetikáját egészséges személyek, speciális csoportok és betegek esetében jellemezték. Aspergillosis veszélyének kitett betegeknek (főként nyirok vagy vérképző szervek rosszindulatú daganatos betegségében szenvedők) 14 napon keresztül, naponta kétszer 200 mg, ill. 300 mg *per os* alkalmazás során gyors és megbízható felszívódást, felhalmozódást és nem lineáris farmakokinetikát figyeltek meg, ami megegyezett az egészséges személyeknél tapasztaltakkal.

A vorikonazol farmakokinetikája metabolizmusának telítődése miatt nem lineáris. A dózis növelésével az expozíció arányosnál nagyobb növekedését tapasztalták. Becslések szerint átlagosan a *per os* adag naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra való emelése az expozíció 2,5-szörös emelkedésével jár (AUC_T). A 200 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy 100 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazolexpozíció hasonló volt a 3 mg/ttkg dózisú intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. A 300 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy a 150 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazolexpozíció hasonló volt a 4 mg/ttkg intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. Az ajánlott intravénás vagy *per os* telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció az alkalmazás első 24 órájában kialakul. A telítő dózis nélkül az alanyok többségénél a felhalmozódás naponta kétszeri dózis többszöri adása után következik be, és a plazma vorikonazolkoncentráció egyensúlyi állapota 6 nap alatt alakul ki.

Felszívódás

A vorikonazol a *per os* alkalmazást követően gyorsan és szinte teljesen felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) a beadás után 1-2 óra múlva éri el. A vorikonazol abszolút biohasznosulását 96%-ra becsülik *per os* adagolás után. Amikor a vorikonazol többszöri dózisát magas zsírtartalmú ételek fogyasztása mellett alkalmazták, 34%-kal illetve 24%-kal csökkent a C_{max} és AUC_T .

A vorikonazol felszívódását a gyomor pH-jának változása nem befolyásolja.

Eloszlás

A vorikonazol eloszlási térfogatát egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg-ra becsülik, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Nem protokoll szerint lefolytatott programban részt vevő nyolc beteg cerebropinalis folyadékmintáiban minden esetben mérhető vorikonazolkoncentrációt találtak.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a vorikonazolt a máj citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4 bontják le.

A vorikonazol farmakokinetikájában nagy egyéni különbségek vannak.

In vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP2C19 szignifikánsan részt vesz a vorikonazol metabolizmusában. Ez az enzim genetikai polimorfizmust mutat. Például az ázsiai populációk 15-20%-a várhatóan gyenge metabolizáló. Az európaiak és a feketék esetében a gyenge metabolizálás elterjedtsége 3-5%. Európai és japán egészséges személyekben folytatott vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyenge metabolizálónál átlagosan négyszer nagyobb a vorikonazol expozíció (AUC_T), mint homozigóta, jól metabolizáló társaiknál. Azokra az alanyokra, akik heterozigóta jól metabolizálók, átlagosan kétszer nagyobb vorikonazol expozíció jellemző, mint a homozigóta jól metabolizáló személyekre.

A vorikonazol elsődleges metabolitja az N-oxid, amely a plazmában keringő radioizotóppal jelölt metabolitok 72%-át adja. Ennek a metabolitnak minimális a gombaellenes hatása, és nem járul hozzá a vorikonazol összehatékonyaságához.

Elimináció

A vorikonazol a májban történő metabolizmus útján eliminálódik, a dózis kevesebb mint 2%-a változatlan formában, a vizelettel ürül.

Radioizotóppal jelölt vorikonazoldózis adása után a radioaktivitás körülbelül 80%-a jelent meg a vizeletben többszörös intravénás alkalmazást követően, többszörös *per os* dózis után pedig 83%. Az összes radioaktivitás túlnyomó része (>94%) mind a *per os*, mind pedig az intravénás alkalmazást követően az első 96 órában ürült ki.

A vorikonazol terminális felezési ideje a dózistól függ és 200 mg (*per os*) dózis esetében körülbelül 6 óra. A nem lineáris farmakokinetika miatt a terminális felezési idő nem alkalmas a vorikonazol felhalmozódásának vagy kiválasztódásának előrejelzésére.

Farmakokinetika speciális betegcsoportoknál

Nemek szerint

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban egészséges fiatal nők esetében a $C_{\max}$ - és AUC_{τ} -értékek 83%-kal illetve 113%-kal magasabbak voltak, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiak esetében. Ugyanebben a vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a $C_{\max}$ és AUC_{τ} tekintetében az egészséges idős férfiak és egészséges idős nők (≥ 65 éves) között.

A klinikai program során a nem alapján dózismódosítás nem történt. A férfi és nő betegeknel tapasztalt biztonsági jellemzők és plazmakoncentrációk hasonlóak voltak. Nemek szerinti dózismódosításra tehát nincs szükség.

Idősek

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban az egészséges idős (≥ 65 éves) férfiaknál a $C_{\max}$ és AUC_{τ} 61%-kal illetve 86%-kal magasabb volt, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiaknál. Nem volt szignifikáns különbség a $C_{\max}$ és AUC_{τ} tekintetében az egészséges idős (≥ 65 éves) nők és egészséges fiatal (18-45 éves) nők között.

A terápiás vizsgálatokban életkor alapján nem módosították a dózist. Összefüggést találtak a plazmakoncentráció és az életkor között. A vorikonazol biztonsági profilja fiatal és idős betegek esetében hasonló volt, így az időseknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek javasolt dózis 112, 2-<12 év közötti immunszuppresszált gyermekkel

és 26, 12-<17 év közötti immunszuppresszált serdülőkorú beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis adatain alapszik. A naponta kétszer adott 3 mg/ttkg, 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg, 7 mg/ttkg és 8 mg/ttkg többszöri adagolású intravénás dózist, és a naponta kétszer adott 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg és 200 mg többszöri adagolású *per os* (por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával) dózist 3 gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban értékelték. Egy, serdülőkorúakkal végzett farmakokinetikai vizsgálatban értékelték az első napon kétszer adott intravénás 6 mg/ttkg telítő dózist követően alkalmazott, naponta kétszer 4 mg/ttkg-os intravénás dózist, valamint a naponta kétszer 300 mg-os tabletta *per os* dózist. Nagyobb egyének közti variabilitást figyeltek meg a gyermekgyógyászati betegeknel, mint a felnőtteknél.

A gyermek- és a felnőtt populáció farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a várt teljes expozíció (AUC_{τ}) a gyermekeknek adott 9 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően összehasonlítható volt a 6 mg/ttkg intravénás telítő dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknel naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás fenntartó dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 3 mg/ttkg intravénás fenntartó dózist kapó felnőttekével, illetve gyermekeknel naponta kétszer 8 mg/ttkg intravénás dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknel a naponta kétszer *per os* adott 9 mg/ttkg (legfeljebb 350 mg) fenntartó dózis esetén összehasonlítható volt a naponta kétszer 200 mg *per os* adagot kapó felnőttekével. Egy 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer nagyobb vorikonazol expozíciót eredményez, mint egy *per os* 9 mg/ttkg adag.

A felnőtteknél magasabb gyermekgyógyászati intravénás fenntartó dózisok azt tükrözik, hogy a gyermekgyógyászati betegek eliminációs kapacitása kifejezettebb a nagyobb májtömeg:testtömeg arány miatt. Az orális biohasznosulás ugyanakkor korlátozott mértékű lehet olyan gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

A legtöbb serdülőkorú betegnél a vorikonazol expozíció összehasonlítható volt az ugyanolyan adagolási sémát kapó felnőttekével. Ugyanakkor a felnőttekéhez képest alacsonyabb vorikonazol expozíciót figyeltek meg néhány kis testtömegű, fiatal serdülőnél. Valószínű, hogy ezek a személyek a vorikonazolt inkább a gyermekekhez, és nem a felnőttekhez hasonlóan metabolizálják. A populációs farmakokinetikai adatok analízise alapján az 50 ttkg-nál kisebb testtömegű, 12-14 éves korú serdülőknek a gyermekeknek való adagot kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Veseműködés károsodása

Normál veseműködésű, enyhe (kreatinin clearance 41–60 ml/perc) – súlyos (kreatinin clearance (20 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében egyszeri *per os* dózissal (200 mg) végzett vizsgálatban a vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolta szignifikánsan a károsodott veseműködés. A vorikonazol plazmafehérje-kötődése hasonló volt a különböző fokú veseelégtelenségben. (Lásd a 4.2 és 4.4 pontok.)

Májműködés károsodása

Egyszeri *per os* dózist (200 mg) követően az AUC 233%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májcirrózisban (Child-Pugh A és B) szenvedőknél, mint a normál májműködésű alanyok esetében. A vorikonazol fehérjekötődését a májműködés károsodása nem befolyásolta.

Egy többszörös *per os* dózissal végzett vizsgálatban az AUC_τ hasonló volt naponta kétszer 100 mg fenntartó dózist kapó, közepesen súlyos májcirrózisban (Child-Pugh B) szenvedőknél, mint a naponta kétszer 200 mg-ot kapó normál májműködésű alanyok esetében. Súlyos májcirrózisban (Child-Pugh C) szenvedőket illetően nincsenek farmakokinetikai adatok. (lásd a 4.2 és 4.4 pontban.)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vorikonazollal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok a májat mutatták célszervnek. Hepatotoxicitás olyan plazmakoncentrációk mellett fordult elő, mint amilyen humán terápiás dózisok esetén tapasztalható, hasonlóan más gombaellenes szerekhöz. Patkányoknál, egereknél és kutyáknál a vorikonazol minimális mellékvese változásokat is előidézett.

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási ill. karcinogenitási - vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciós vizsgálatokban a vorikonazol humán terápiás dózisnak megfelelő szisztémás expozíció patkányoknál teratogén hatást mutatott, nyulaknál pedig embriotoxicitást okozott. Patkányok pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatában a humán terápiás adagolásnál kisebb expozíció mellett a vorikonazol a vemhesség és a vajúdas elhúzódását eredményezte, dystoniát okozott következményes anyai mortalitással és csökkentette az utódok perinatalis túlélését. A szülésre kifejtett ezen hatásokat fajspecifikus mechanizmusok közvetíthetik, beleértve az ösztradiolszint csökkenését, és megfelelnek más azol típusú gombaellenes szereknél tapasztaltaknak. A humán terápiás dózisok mellett elért expozícióhoz hasonló expozíciókban a vorikonazol adása sem a hím, sem a nőstény patkányoknál nem okozott termékenység károsodást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Laktóz-monohidrát
Hidegduzzadó keményítő
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Laktóz-monohidrát
Triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vagy 100 filmtabletta PVC/alumínium buboréksomagolásban és dobozban, vagy 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1 vagy 100 × 1 filmtabletta adagonként perforált PVC/alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta

EU/1/13/835/001-009,

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta

EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. május 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Görögország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

- Figyelmeztető betegkártya a fototoxicitásra és a laphámsejtes bőrrákra vonatkozóan:
 - Emlékezteti a beteget a vorikonazol-kezelés során jelentkező fototoxicitás és laphámsejtes bőrrák kockázataira.
 - Emlékezteti a beteget arra, hogy mikor és hogyan kell beszámolnia a fototoxicitás és a bőrrák észlelt jeleiről és tüneteiről.
 - Emlékezteti a beteget arra, hogy milyen lépéseket kell tennie a vorikonazol-kezelés során jelentkező bőrreakciók és laphámsejtes bőrrák kockázatának minimalizálására (közvetlen napfény kerülése, fényvédő készítmények használata, fényvédelmet biztosító ruházat viselése), valamint hogy tájékoztatnia kell orvosát, ha ezekre utaló bőrelváltozásokat észlel magán.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (Buboréksomagolás 50 mg-os filmtablettához – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100-as kiszerelési egységek)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vorikonazol tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
14 × 1 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Voriconazole Accord #50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás (Buboréksomagolás 50 mg-os filmtablettához (minden
buboréksomagolású dobozhoz))**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta
vorikonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (Buboréksomagolás 200 mg-os filmtablettához – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100-as kiszerelési egységek)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg vorikonazol tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
14 × 1 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Voriconazole Accord #200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás (Buboréksomagolás 200 mg-os filmtablettához (minden
buboréksomagolású dobozhoz))**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta
vorikonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Voriconazole Accord 50 mg filmdoboz Voriconazole Accord 200 mg filmdoboz vorikonazol

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Voriconazole Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Voriconazole Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Voriconazole Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Voriconazole Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Voriconazole Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Voriconazole Accord vorikonazol hatóanyagot tartalmaz. A Voriconazole Accord egy gombás fertőzések elleni gyógyszer. A fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejt ki hatását.

Az alábbi betegek (felnőtteken és 2 évesnél idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

- invazív aszpergillózis (*Aspergillus* faj okozta gombás fertőzés),
- nem neutropeniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú betegek) betegek *Candida* okozta vérfertőzésére (egy másik típusú gombás fertőzés, amelyet *Candida* faj okoz),
- súlyos, invazív, flukonazollal (egy másik gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* fajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* fajok vagy *Fusarium* fajok (két különböző gomba faj) okozta gombás fertőzések.

A Voriconazole Accord a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál.

A magas kockázatú, csontvelőátültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése.

Csak kezelőorvos utasítására, ellenőrzése mellett szedje ezt a gyógyszert.

2. Tudnivalók a Voriconazole Accord szedése előtt

Ne szedje a Voriconazole Accord-ot

- ha allergiás a vorikonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, még a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is.

A következő listán látható hatóanyagú készítményeket tilos a Voriconazole Accord kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia ellenes szer),
- asztemizol (allergia ellenes szer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer),
- pimozid (elmebetegségekre használt gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokra használt szer),
- ivabradin (krónikus szívelégtelenség tüneteinek kezelésére használt gyógyszer),
- rifampicin (tüdőbaj ellenes szer),
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban,
- karbamazepin (görcsök kezelésére használt szer),
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsök kezelésére használt szer),
- ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére),
- sziirolimusz (transzplantált betegek kezelésére),
- ritonavir (HIV kezelésére használt szer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- orbáncfű (gyógynövény),
- naloxegol (a kifejezetten az opioidok csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók – pl. morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein – által okozott székrekedés kezelésére használt gyógyszer),
- tolvaptán [alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére és a vesefunkció romlásának lassítására szolgál policisztás vesebetegséggel élő betegeknél],
- lurazidon (depresszió kezelésére használt gyógyszer),
- finerenon (krónikus veseelégtelenség kezelésére használt gyógyszer),
- venetoklax (krónikus limfocitás leukémia [CLL] kezelésére használt gyógyszer).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Voriconazole Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- volt már allergiás reakciója más, azol típusú gyógyszerekre.
- májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. Ha májbeteg, orvosa alacsonyabb adagban írhatja fel a Voriconazole Accord-ot. Orvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködését, ha Voriconazole Accord-dal kezeli.
- ismert szívizombántalma, szívritmuszavara, lassú szívverése vagy elektrokardiogram (EKG) eltérése, úgynevezett „hosszú QTc-szindrómája” van.

Önnek a kezelés alatt kerülnie kell minden napfényt és a napon való tartózkodást. Fontos, hogy a bőr napsugárzásnak kitett területeit fedje és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet, mert a bőrnek a nap UV sugarai iránti fokozott érzékenysége alakulhat ki. Ez tovább fokozódhat, ha egyéb fényérzékenységet okozó gyógyszert, például metotrexátot szed. Ezek az óvintézkedések gyermekekre is vonatkoznak.

A Voriconazole Accord kezelés alatt:

- azonnal tájékoztassa orvosát,
 - ha leég a napon,
 - ha bőrén súlyos kiütések vagy hólyagok alakulnak ki,
 - ha csontfájdalom jelentkezik.

Ha bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy fontos, hogy Ön rendszeresen felkeresse őt. A Voriconazole Accord hosszan tartó alkalmazása esetén kis esély van arra, hogy bőrrák alakuljon ki.

Ha mellékvese-elégtelenség jelei alakulnak ki Önnél, amely során a mellékvesék nem termelnek elegendő mennyiséget bizonyos szteroidhormonokból, például kortizolból, ami olyan tüneteket okozhat, mint például krónikus vagy hosszan tartó kimerültség, izomgyengeség, étvágyvesztés, fogyás, hasi fájdalom, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Értesítse kezelőorvosát, ha kialakulnak Önnél a „Cushing-szindróma” jelei, amely betegségben a szervezet túl nagy mennyiségű kortizol hormont termel, és ami az alábbi tünetekhez vezethet: testtömeg-növekedés, zsírpúp a vállak között, holdvilágarc, a has, combok, emlők és karok bőrének besötétedése, elvékonyodó bőr, könnyen kialakuló véraláfutások, magas vércukorszint, túlzott szőrnövekedés, túlzott izzadás.

Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködését.

Gyermekek és serdülők

A Voriconazole Accord a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Voriconazole Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a Voriconazole Accord hatását, illetve a Voriconazole Accord megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Accord-dal történő egyidejű kezelés kerülendő:

- ritonavir (HIV kezelésére használt szer) naponta kétszer 100 mg dózisban
- glaszdegib (daganatos megbetegedés kezelésére használt gyógyszer) – ha mindkét gyógyszert alkalmaznia kell, kezelőorvosa gyakran vizsgálni fogja a szívritmusát

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a Voriconazole Accord-dal történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisának módosítására lehet szükség:

- rifabutin (tüdőbaj ellenes gyógyszer). Ha Önt már rifabutinnal kezelik, ellenőrizni kell a vérképét, és figyelni kell a rifabutin mellékhatásait.
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már fenitoinnal kezelik, a Voriconazole Accord kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a Voriconazole Accord a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb alvadásgátlók (pl. fenprokumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimus (transzplantált betegeknek);
- szulfanilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére);
- sztatínok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén);
- omeprazol (fekély elleni szer);

- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha fogamzásgátlót Voriconazole Accord-dal együtt szed, nemkívánatos hatások, mint émelygés és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (rákellenes szerek);
- tirozinkináz-gátlók (pl. axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) (daganatos megbetegedés kezelésére);
- tretinoin (leukémia kezelésére);
- indinavir és más HIV proteáz gátlók (HIV kezelésére);
- nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV kezelésére); (az efavirenz bizonyos dózisa nem szedhető együtt a Voriconazole Accord-dal)
- metadon (heroinfüggőség kezelésére);
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású opiátok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók);
- oxikodon és egyéb, hosszú hatású opiátok, mint a hidrokodeon (közepes- és erős fájdalom csillapítására szolgáló szer);
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. ibuprofen, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni szer);
- everolimusz (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknek használják);
- letermovir (a citomegalovírus [CMV] betegség megelőzésére szolgál csontvelőtranszplantáció után);
- ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére használják);
- flukloxacillin (baktérium okozta fertőzések ellen alkalmazott antibiotikum).

Terhesség és szoptatás

Tilos Voriconazole Accord-ot szedni terhesség alatt, hacsak kezelőorvosa nem rendeli el. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik Voriconazole Accord kezelés alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Voriconazole Accord okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Ha ez előfordul, ne vezessen és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Mondja el kezelőorvosának, ha ilyet észlel.

A Voriconazole Accord tejcukrot (laktóz) tartalmaz

Ha Önnek valaha is azt mondta az orvosa, hogy bizonyos cukrokkal szemben érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Voriconazole Accord-ot.

A Voriconazole Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 50 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Voriconazole Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagolást az Ön kezelőorvosa fogja meghatározni a testsúlya és a fertőzés jellege alapján.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknek is) a következő:

	Tabletta
--	-----------------

	<u>40 kg-os és afeletti betegek</u>	<u>40 kg alatti betegek</u>
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 400 mg az első 24 órában	12 óránként 200 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa megemelheti a napi adagját kétszer 300 mg-ra.

A kezelőorvos dönthet úgy, hogy csökkenteni adagját, ha Önnek enyhe vagy közepes fokú májzsugorodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekek és serdülők számára a következő:

	Tabletta	
	Gyermekek 2 éves kortól kevesebb, mint 12 éves korig, valamint 12-14 éves, 50 ttkg-nál kisebb testtömegű serdülők	50 ttkg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 12-14 éves serdülők, valamint minden 14 évesnél idősebb serdülő
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	A kezelést infúzióval kezdik	12 óránként 400 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg naponta kétszer)	200 mg naponta kétszer

Az Ön kezelésre adott válasza alapján a kezelőorvos növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

- Tabletta csak akkor adható, ha a gyermek le tudja nyelni.

A tablettát egy órával az étkezés előtt vagy után vegye be. A tablettát egy kevés vízzel nyelje le.

Ha Ön vagy gyermeke a Voriconazole Accord-ot gombás fertőzés megelőzése céljából szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a Voriconazole Accord szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

Ha az előírtnál több Voriconazole Accord-ot vett be

Ha az előírtnál több Voriconazole Accord tablettát vett be (vagy másvalaki vette be az Ön tablettáit), azonnal kérjen orvosi segítséget, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. A Voriconazole Accord tabletták dobozát vigye magával. Az előírtnál több Voriconazole Accord tablettá bevétele esetén a normálistól eltérő, fokozott fényérzékenységet észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a Voriconazole Accord-ot

Fontos, hogy a Voriconazole Accord tablettákat rendszeresen, naponta ugyanabban az időben vegye be. Ha egy adagot elfelejt bevenni, a következőt a megfelelő időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Voriconazole Accord szedését

Bebizonyosodott, hogy nagymértékben fokozza a gyógyszer hatékonyságát, ha minden adagot bevesz a megfelelő időben. Ezért, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést, fontos, hogy a Voriconazole Accord-ot pontosan, a fentiek szerint szedje.

A Voriconazole Accord-ot addig szedje, amíg kezelőorvosa előírja Önnek. Ez nagyon fontos, mert ha korábban hagyja abba a kezelést, a fertőzés esetleg nem gyógyul meg. A csökkent ellenálló képességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására.

Amikor a kezelőorvos a Voriconazole Accord kezelés abbahagyását határozza el, nem szabad semmilyen hatást éreznie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, melyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha mellékhatás jelentkezik, általában enyhe lefolyású és átmeneti szokott lenni. Ritkán azonban ezek a mellékhatások súlyosak is lehetnek, orvosi ellátást igényelhetnek.

Súlyos mellékhatások – Hagyja abba a Voriconazole Accord szedését és azonnal keresse fel orvosát

- Kiütés
- Sárgaság; A májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása.
- Hasnyálmirigy-gyulladás

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 beteg közül 1-nél több beteget érinthetnek:

- Látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkasvaktság, szemtekerezgés, szikralátás, aura (rövid ideig tartó látótérkiesés, villogó, fényes pontok vagy színes cikkcakkos vonalak látása), csökkent látásélesség, látási fényesség változása, a szokásos látótér valamely részének kiesése, úszkáló foltok a látótérben)
- Láz
- Kiütés
- Émelygés, hányás, hasmenés
- Fejfájás
- A végtagok dagadása
- Gyomorfájdalom
- Légzési nehézség
- Májenzimek emelkedése

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Arcüreggyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség
- A vörösvértestek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy fehérvérsejtek (néha lázzal kísérvé) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – csökkent száma
- Alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben
- Szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk
- Görcsök, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés
- Vérzés a szemben
- Szívrítmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás, alacsony vérnyomás, vénagyulladás (amely együtt járhat vérrögződéssel)
- Heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadék felhalmozódás a tüdőben
- Székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása
- Sárgaság, májgyulladás, májkárosodás
- Bőrkiütések, amelyek a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethetnek, és amelyek sima, piros területként jelennek meg a bőrön, kisméretű, majd egymással egyesülő hólyagokkal borítva, bőrvörösség
- Viszketés
- Hajhullás
- Hátfájdalom
- Veseelégtelenség, vörös vizelet, a vesefunkciós vizsgálatok eredményeinek megváltozása
- Napégés vagy súlyos bőrreakció fény vagy napfény hatására
- Bőrrák

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, a tápcsatorna gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása
- A hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása
- Megnövekedett nyirokcsomók (néha fájdalmas), csontvelő-elégtelenség, megnövekedett eozinofilszám
- Mellékvese csökkent működése, pajzsmirigy-alulműködés
- Kóros agyműködés, Parkinson-szerű tünetek, a kezekben vagy lábakban zsibbadást, fájdalmat, bizsergést vagy égő érzést okozó idegkárosodás
- Egyensúly- vagy koordinációs problémák
- Az agy duzzanata
- Kettős látás, súlyos szemproblémák, beleértve: a szem és a szemhéj fájdalma és gyulladása, kóros szemmozgás, látóideg-károsodás, ami látáskárosodást okozhat, szemlencseduzzanat
- Tapintásérzés csökkenése
- Kóros ízérzékelés
- Hallásproblémák, fülcsengés, forgó jellegű szédülés
- Bizonyos belső szervek (pl. hasnyálmirigy, patkóbél) gyulladása, a nyelv duzzanata és gyulladása
- Megnagyobbodott máj, májkárosodás, epehólyag-betegség, epekövek
- Ízületi gyulladás, a bőr alatti erek gyulladása (ami vérrögződéssel is társulhat)
- Veseagyulladás, fehérje a vizeletben, vesekárosodás
- Nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal
- Rendellenes elektrokardiogram (EKG)
- Koleszterinszint emelkedése a vérben, húgysavszint emelkedése a vérben
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve egy életveszélyes bőrbetegséget, amely fájdalmas hólyagokat és sebeket okoz a bőrön és a nyálkahártyákon, különösen a szájban, bőrgyulladás, csalánkiütés, bőrpír és irritáció, a bőrön vöröses vagy lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkesszám csökkenése okozhat, ekcéma
- Reakció az infúzió helyén

- Allergiás reakció vagy túlzott mértékű immunválasz
- A csontot körülvevő szövet gyulladása

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Pajzsmirigy túlműködés
- Az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye
- A látóidegben lévő rostok többségének elvesztése, a szaruhártya homályossága, akaratlan szemmozgás
- Hólyagképződéssel járó fényérzékenység
- Olyan betegség, amely során a szervezet immunrendszere megtámadja a perifériás idegrendszer részeit
- Szívritmuszavarok vagy a szív elektromos ingerületvezetésének zavarai (néha életveszélyes)
- Életveszélyes allergiás reakció
- Véralvadási rendszer betegsége
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve a következőket: a bőr, a bőr alatti szövet, a nyálkahártyák és a nyálkahártya alatti szövet gyors duzzanata (ödéma), viszkető vagy fájó, megvastagodó és pirossá váló területek a bőrön, ezüstös pikkelyes hámlással kísérve, a bőr és a nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválk az alatta lévő bőrrétegekről
- Kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tüskékkel vagy „szarvakkal”

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások:

- Szeplők és pigmentált foltok

Egyéb jelentős mellékhatások, amelyeknek nem ismert az előfordulási gyakorisága, de megjelenésük esetén azonnal értesíteni kell a kezelőorvost:

-
- Pirosas, hámló foltok vagy gyűrű alakú bőrelváltozások, amelyek a kután lupusz eritematózus nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek.

Ismert, hogy a Voriconazole Accord károsíthatja a májat és a vesét, kezelőorvosának vizezvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. Jelezze kezelőorvosának, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akik hosszan tartó Voriconazole Accord kezelésben részesültek.

Gyermekek esetében gyakrabban tapasztaltak fény vagy napfény hatására kialakuló napégést vagy súlyos bőrreakciót. Ha Önnél, illetve gyermekénél bőrproblémák jelentkeznek, kezelőorvosa beutalhatja Önt vagy gyermekét egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek vagy gyermekének rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia. A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tartósan tapasztalja vagy kellemetlennek érzi, kérjük, jelezze orvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Voriconazole Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Voriconazole Accord?

- A készítmény hatóanyaga a vorikonazol. A Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta 50 mg vorikonazolt tartalmaz tablettánként, illetve a Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta 200 mg vorikonazolt tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, hidegenduzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, povidon és magnézium-sztearát, melyek a tabletta magját alkotják, továbbá hipromellóz, titán-dioxid (E 171), laktóz-monohidrát és triacetin, melyek a filmbevonatot alkotják (lásd 2. pont, a Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta vagy Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta tejcukrot (laktózt) és nátriumot tartalmaz).

Milyen a Voriconazole Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta fehér-törtfehér, kerek, körülbelül 7,0 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „V50” felirattal, a másik oldalán felirat nélkül.

A Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta fehér-törtfehér, ovális, körülbelül 15,6 mm hosszú és 7,8 mm széles filmtabletta, egyik oldalán „V200” felirattal, másik oldalán felirat nélkül.

A Voriconazole Accord 50 mg filmtabletta és a Voriconazole Accord 200 mg filmtabletta 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 és 100 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben, vagy 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált PVC/alumínium buborékcsoomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Görögország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.