

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 50 mg voríkónazól.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 63 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 200 mg voríkónazól

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 251 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur.
Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 7,0 mm að þvermáli, merktar 'V50' á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur.
Hvítar til beinhvítar, sporöskjulagaðar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 15,6 mm að lengd og 7,8 mm að breidd, merktar 'V200' á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Voriconazole Accord, er breiðvirkt tríazól sveppalyf og eru ábendingar þess handa fullorðnum og börnum 2 ára og eldri eftirfarandi:

Meðferð á ífarandi aspergillosis.

Meðferð á candidasýkingum í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með dauðkyrningafæð.

Meðferð á alvarlegum ífarandi candidasýkingum (þar á meðal *C. krusei*) sem eru flúkónazólónæmar.

Meðferð á alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

Voriconazole Accord ætti fyrst og fremst að nota hjá sjúklingum með versnandi og hugsanlega banvæna sýkingu.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem fengið hafa ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fylgjast á með hvort truflun verði á saltajafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun og blóðkalsíumlækkun og leiðréttu ef nauðsyn krefur áður en meðferðin með vórikónazóli hefst og meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Vórikónazól er einnig fáanlegt sem 200 mg innrennslisstofn, lausn og 40 mg/ml mixtúrduft, dreifa.

Meðferð

Fullorðnir

Hefja á meðferð með gjöf ákveðinna hleðsluskammta, annaðhvort með gjöf vórikónazóls í bláæð eða til inntöku, til að ná á fyrsta degi sem næst stöðugri plasmabéttni. Á grundvelli þess hversu mikið aðgengið er eftir inntöku (96%; sjá kafla 5.2) má skipta á gjöf í bláæð og gjöf til inntöku eftir klínísku ástandi.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir eru í eftirfarandi töflu:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku	
		<u>Sjúklingar 40 kg eða þyngrir*</u>	<u>Sjúklingar léttari en 40 kg*</u>
<u>Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)</u>	6 mg/kg á 12 klst. fresti	400 mg á 12 klst. fresti	200 mg á 12 klst. fresti
<u>Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)</u>	4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

* Á einnig við um sjúklinga 15 ára og eldri

Lengd meðferðar

Meðferðin skal vara í eins stuttan tíma og mögulegt er, háð klínísku ástandi sjúklings og svörun við sveppalyfinu. Langtímaútsætning fyrir vórikónazóli, lengri en 180 dagar (6 mánuðir), krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið með nákvæmum hætti (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaaðlögun (fullorðnir)

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 300 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrir sjúklinga léttari en 40 kg má auka skammt til inntöku í 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef sjúklingur þolir ekki meðferð með stærri skammti skal minnka skammt til inntöku í 50 mg þrepum að viðhaldsskammti 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (eða 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga léttari en 40 kg).

Ef um er að ræða fyrirbyggjandi notkun sjá upplýsingar neðar.

Börn (2 til <12 ára) og yngri unglingar með lága líkamspyngd (12 til 14 ára og <50 kg)

Vórikónazól skammtar eiga að vera þeir sömu og fyrir börn þar sem umbrot hjá þessum yngri unglingum getur verið líkara og hjá börnum en fullorðnum.

Mælt er með eftirfarandi skömmtum:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku
Hleðsluskammtur	9 mg/kg á 12 klst. fresti	Ekki ráðlagt

(fyrstu 24 klst.)		
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarksskammtur er 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)

Athugið: Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 112 ónæmisbældum börnum á aldrinum 2 til <12 ára og 26 ónæmisbældum unglingum á aldrinum 12 til <17 ára.

Ráðlagt er að hefja meðferð með því að gefa lyfið í bláæð og ekki ætti að íhuga að gefa lyfið til inntöku fyrr en marktækur klínískur bati hefur sést. Athugið að 8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu vórikónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Þessar ráðlögðu skammtaleiðbeiningar til inntöku hjá börnum byggja á rannsóknum þar sem vórikónazól var gefið sem mixtúra. Líffræðilegt jafngildi milli mixtúru og taflna hefur ekki verið rannsakað hjá börnum. Ef haft er í huga að gert er ráð fyrir styttri tíma í maga og þörmum hjá börnum, getur frásög taflnanna verið frábrugðið hjá börnum og fullorðnum. Því er mælt með notkun mixtúrunnar hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára.

Aðrir unglingar (12 til 14 ára og ≥ 50 kg; 15 til 17 ára óháð líkamsþyngd)
Skammtar af vórikónazóli eiga að vera eins og fyrir fullorðna.

Skammtaaðlögun (börn [2 til <12 ára] og yngri unglingar með litla líkamsþyngd [12 til 14 ára <50 kg])

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka skammtinn í 1 mg/kg þrepum (eða í 50 mg þrepum, ef meðferð var hafin með 350 mg hámarksskammti til inntöku). Ef sjúklingur þolir ekki meðferðina á að minnka skammtinn í 1 mg/kg þrepum (eða í 50 mg þrepum, ef meðferð var hafin með 350 mg hámarksskammti til inntöku).

Notkun hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og börnum

Hefja skal fyrirbyggjandi meðferð á deginum sem ígræðslan er framkvæmd og gefa má lyfið í allt að 100 daga. Fyrirbyggjandi meðferð skal vara í eins stuttan tíma og mögulegt er með hliðsjón af hættunni á því að ífarandi sveppasýking komi fram eins og skilgreint er með daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Aðeins má halda meðferð áfram í allt að 180 daga eftir ígræðslu ef um er að ræða framhald á ónæmisbælingu eða hýsilssótt (e. graft versus host disease) (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir fyrirbyggjandi meðferð er sú sama og fyrir meðferð í viðkomandi aldurshópum. Sjá meðferðartöflurnar hér að framan.

Lengd fyrirbyggjandi meðferðar

Öryggi og verkun vórikónazóls við notkun lengur en í 180 daga hefur ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum á fullnægjandi hátt.

Notkun vórikónazóls í fyrirbyggjandi meðferð sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið með nákvæmum hætti (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Eftirfarandi leiðbeiningar eiga bæði við um meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Skammtaaðlögun

Ekki er mælt með skammtaaðlögun við fyrirbyggjandi meðferð þegar verkun er ekki fullnægjandi eða meðferðartengdar aukaverkanir hafa komið fram. Ef um aukaverkanir í tengslum við meðferðina er að ræða skal íhuga að hætta notkun vórikónazóls og nota önnur sveppalyf (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Skammtaálaganir þegar lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum

Gefa má fenýtóín samhliða vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls er aukinn úr 200 mg í 400 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg í 200 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg), sjá kafla 4.4 og 4.5.

Ef hægt er skal forðast samhliða gjöf rifabútíns og vorikónazóls. Hinsvegar ef þessi lyfjasamsetning er algerlega nauðsynleg má auka viðhaldsskammtinn af vorikónazól úr 200 mg í 350 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg í 200 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg), sjá kafla 4.4 og 4.5.

Gefa má efavírenz samhliða vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls er aukinn í 400 mg á 12 klukkustunda fresti og efavírenz skammtur er minnkaður um 50 %, þ.e. í 300 mg einu sinni á sólarhring. Þegar meðferð með vorikónazóli er hætt, skal gefa aftur upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf vorikónazóls sem tekið er inn breytast ekki við skerta nýrnastarfsemi. Þar af leiðandi er ekki þörf á að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Úthreinsun vorikónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir ekki vorikónazól nægilega mikið úr blóði til að það réttlæti skammtabreytingu.

Skert lifr starfsemi

Mælt er með hefðbundnum hleðsluskömmtum vorikónazóls hjá sjúklingum með væga til í meðallagi alvarlega skorpulífur (Child-Pugh A og B) en að viðhaldsskammtur sé helmingaður (sjá kafla 5.2).

Vorikónazól hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega langvinna skorpulífur (Child-Pugh C).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi vorikónazóls hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (aspartattransamínasi [AST], alaníntransamínasi [ALT], alkalískur fosfatasi [ALP] eða heildarbilírúbín >5 sinnum efri viðmiðunarmörk).

Vorikónazól hefur verið tengt hækkun á lifrarensímum og vísbendingum um lifrarskemmdir, t.d. gulu og ætti aðeins að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi m.t.t. eiturverkana (sjá einnig kafla 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vorikónazóls hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Voriconazole Accord filmuhúðaðar töflur á að taka að minnsta kosti einni klukkustund fyrir máltíð, eða einni klukkustund eftir máltíð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyfin sem hafa milliverkanir sem koma fram í þessum kafla og í kafla 4.5 eru til leiðbeiningar og teljast ekki vera tæmandi listi yfir öll hugsanleg lyf sem ekki má nota.

Ekki má nota voríkónazól samhliða lyfjum sem eru að miklu leyti umbrotin af CYP3A4 og þar sem aukin þéttni í plasma tengist alvarlegum og/eða lífshættilegum viðbrögðum (sjá kafla 4.5).

- Terfenadín
- Astemizól
- Cisapríð
- Pímozíð
- Lurasidón
- Kínidín
- Ivabradín
- Ergot alkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín)
- Sirolímus
- Naloxegól
- Tolvaptan
- Finerenón
- Eplerenón
- Voklosporín
- Venetoclax: Ekki má gefa lyfin samhliða við upphaf meðferðar eða meðan verið er að stilla skammta af venetoclaxi.

Ekki má nota voríkónazól samhliða lyfjum sem örva CYP3A4 og draga verulega úr þéttni voríkónazóls í plasma.

- Má ekki nota samtímis rifampicíni, karbamazepíni, langverkandi barbitúrat-lyfjum, t.d. fenóbarbitali og jónsmessurunna (sjá kafla 4.5).
- Efavírenz:
Ekki má nota venjulega skammta af voríkónazóli samhliða efavírenz í skömmtum sem nema 400 mg eða meira einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5). Upplýsingar um samhliða gjöf voríkónazóls og minni skammta af efavírenz eru í kafla 4.4.
- Rítónavír
Ekki má nota voríkónazól samhliða stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg eða meira tvisvar á sólarhring, sjá kafla 4.5). Upplýsingar um samhliða gjöf voríkónazóls og minni skammta af rítónavír eru í kafla 4.4.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Gæta skal varúðar við notkun Voriconazole Accord hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum azólum (sjá einnig kafla 4.8).

Hjarta og æðar

Voríkónazól hefur verið tengt við lengingu á QTc-bili. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum af *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu voríkónazól og höfðu áhættuþætti svo sem sögu um krabbameinslyfjameðferð með eitúráhrif á hjarta, hjartavöðvakvilla, lækkað blóðkalíum og samtímis meðferð með lyfjum sem gætu hafa aukið áhrifin. Gæta þarf varúðar þegar voríkónazól er gefið sjúklingum með auknar líkur á hjartsláttartruflunum s.s. vegna:

- Ættgengrar eða áunninnar lengingar á QTc-bili.
- Hjartavöðvakvilla, sérstaklega ef hjartabilun er til staðar.
- Gúlshægsláttar.
- Viðvarandi einkenna óreglulegs hjartsláttar.
- Samtímis notkunar lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil. Fylgjast skal með hvort truflun verði á saltajafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun og blóðkalsíumlækkun og

leiðréttu ef nauðsyn krefur áður en meðferð með vorikónazóli hefst og meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2). Áhrif vorikónazolmeðferðar á QTc-bil voru athuguð í rannsókn þar sem heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu í einum skammti allt að fjórfaldan sólarhringsskammt. Enginn þátttakandi fékk bil lengra en 500 msek. sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur (sjá kafla 5.1).

Lifrareitrun

Í klínískum rannsóknum á vorikónazóli hafa komið fram tilvik alvarlegra aukaverkana frá lifur (m.a. lifrabólga, gallstífla og svæsin lifrabilun, stundum banvæn). Þessar aukaverkanir komu einkum fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma (aðallega illkynja blóðsjúkdóma).

Tímabundnar aukaverkanir frá lifur m.a. lifrabólga og gula hafa komið í ljós hjá sjúklingum með enga aðra þekkta áhættuþætti. Lifrabilun hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum sem fá Voriconazole Accord m.t.t. til eiturvekana á lifur. Klínísk meðferð ætti að fela í sér mælingar á lifrarstarfsemi (einkum á AST og ALT) við upphaf meðferðar með Voriconazole Accord og a.m.k. vikulega fyrsta mánuð meðferðarinnar. Meðferð skal taka sem stystan mögulegan tíma en sé henni haldið áfram, samkvæmt mati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.2), má draga úr tíðni eftirlitsins og því sinnt mánaðarlega að því gefnu að engar breytingar verði á lifrarprófum.

Ef prófanir á lifrarstarfsemi sýna umtalsverða hækkun skal hætta meðferð með Voriconazole Accord nema lækisfræðilegt mat á ávinningi og áhættu af meðferðinni réttlæti áframhaldandi notkun lyfsins.

Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

- *Ljóseiturhrif (phototoxicity)*

Voriconazole Accord hefur einnig verið tengt ljóseiturhrifum, þ.m.t. aukaverkunum eins og freknum (ephelides), linsufreknum (lentigo), geislunarhrýningu (actinic keratosis) og sýndarporfýríu (pseudoporphyria). Möguleg hættu er á auknum húðviðbrögðum/eiturvekunum við samhliða notkun lyfja sem hafa ljósnæmandi áhrif (t.d. metótrexats o.s.frv.). Öllum sjúklingum, þ.m.t. börnum, er ráðlagt að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi meðan á Voriconazole Accord meðferð stendur og gera ráðstafanir svo sem að klæðast hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF).

- *Flöguþekjukrabbamein í húð*

Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum og einhverjir þeirra höfðu greint frá ljóseiturhrifum sem komu fram áður. Ef ljóseiturhrif koma fram, skal leita þverfaglegrar ráðgjafar, hætta notkun Voriconazole Accord og íhuga notkun annarra sveppalyfa sem og vísa sjúklingi til sérfræðings í húðlækningum. Ef meðferð með Voriconazole Accord er haldið skal leggja mat á ástand húðar reglulega og með kerfisbundnum hætti í því skyni að greina og meðhöndla skemmdir á forstigi tímanlega. Hætta skal notkun Voriconazole Accord ef vart verður við húðskemmdir á forstigi eða flöguþekjukrabbamein (sjá hér á eftir kaflann Langtímameðferð).

- *Alvarlegar aukaverkanir í húð*

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekjuog (TEN) útbrot af völdum lyfja með fjölgunrauðkyrninga ogaltækum einkennum (DRESS), sem getaverið lífshættulegareða banvænar, viðnotkun vorikónazóls. Ef sjúklingur fær útbrot þarf að fylgjast nákvæmlega með honum og hætta skal notkun Voriconazole Accord ef ástandið versnar.

Nýrnaheittur

Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnaheittubarkar sem gekk til baka hjá sjúklingum sem fengu azól, þ.m.t. vorikónazól. Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnaheittubarkar hjá sjúklingum sem

fá azól með eða án samhliðagjafar barkstera. Hjá sjúklingum sem fá azól án barkstera tengist skert starfsemi nýrnahettubarkar beinni hömlun steramýndunar af völdum azóla. Hjá sjúklingum sem taka barkstera kann CYP3A4 hömlun á umbrotum barkstera sem tengd er vórikónazóli að valda umframmagni barkstera og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5). Einnig hefur verið greint frá Cushingheilkenni með og án síðari skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól samhliða barksterum.

Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barkstera til innöndunar eins og budesoníð og barkstera í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.5). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpur ef þeir fá teikn og einkenni Cushing-heilkennis eða skertrar starfsemi nýrnahettubarkar.

Langtímameðferð

Langtímaútsetning (meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð) sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið af nákvæmni og því eiga læknar að íhuga hvort takmarka þurfi útsetningu fyrir Voriconazole Accord (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt í tengslum við langtímameðferð með Voriconazole Accord (sjá kafla 4.8).

Beinhimnubólga (ekki smitandi) með hækkuðum gildum flúors og alkalísks fosfatasa hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum. Ef sjúklingur fær beinverki og myndgreiningarniðurstöður samrýmast beinhimnubólgu á að íhuga eftir þverfaglega ráðgjöf að hætta notkun Voriconazole Accord (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á sjón

Greint hefur verið frá langvinnum aukaverkunum á sjón, þar á meðal þokusýn, sjóntaugarþrota og doppubjúg (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir frá nýrum

Bráð nýrnabilun hefur komið í ljós hjá mjög veikum sjúklingum meðan á meðferð með vórikónazóli stendur. Líkur eru á að sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með vórikónazóli fái samtímis meðferð með lyfjum sem hafa eiturvekanir á nýru og hafi á sama tíma vandamál sem geta valdið minnkaðri nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Fylgjast á með nýrnastarfsemi með tilliti til framvindu óeðlilegrar nýrnastarfsemi. Það ætti að fela í sér mat á rannsóknarniðurstöðum, einkum þéttni kreatínins í sermi.

Eftirlit með starfsemi brisirtils

Meðan á Voriconazole Accord meðferð stendur skal fylgjast náið með sjúklingum, einkum börnum, sem eru með áhættuþætti fyrir bráðri brisbólgu (t.d. nýafstaðin krabbameinslyfjameðferð, blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla (hematopoietic stem cell transplantation (HSCT))). Í þessu klíniska ástandi skal íhuga eftirlit með amýlasa eða lípasa í sermi.

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en tveggja ára hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vórikónazól er ætlað börnum tveggja ára og eldri. Tíðari hækun á lifrarsímum kom fram hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum. Aðgengi eftir inntöku getur verið takmarkað hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára vegna vanfrásogs og lítils líkamsþunga miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með notkun vórikónazóls innrennslislyfs.

- Alvarlegar aukaverkanir í húð (þ.m.t. flöguþekjukrabbamein í húð)

Tíðni ljóseiturhrifa er hærri hjá börnum. Þar sem greint hefur verið frá þróun í átt að flöguþekjukrabbameini er ástæða til að beita ströngum varnarráðstöfunum gegn ljóseiturhrifum hjá þessum sjúklingahópi. Hjá börnum sem fá öldrunaráverka af völdum ljóss (e. photoaging injuries), eins og linsufreknur eða freknur (e. ephelides), er mælt með því að forðast sól ásamt því að fylgjast með húðinni, jafnvel eftir að meðferð er hætt.

Fyrirbyggjandi meðferð

Ef um aukaverkanir í tengslum við meðferð er að ræða (eiturverkun á lifur, alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. ljóseiturhrif og flöguþekjukrabbamein, alvarlegar eða langvarandi sjóntruflanir og beinhimnubólgu) verður að íhuga að hætta notkun vórikónazóls og íhuga notkun annarra sveppalyfja.

Fenýtóín (CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir)

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með fenýtóíngildum þegar fenýtóín er gefið samtímis vórikónazóli. Ekki á að gefa vórikónazól og fenýtóín samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Efavírenz (CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

Þegar vórikónazól og efavírenz eru gefin samtímis skal auka skammt vórikónazóls í 400 mg á 12 klst. fresti og minnka skammtinn af efavírenzi í 300 mg á 24 klst. fresti (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Glasdegib (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls auki þéttni glasdegibs í plasma og auki því hættu á lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að fylgjast oft með hjartarafriti.

Týrósínkínasa hemlar (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls með týrósínkínasa hemlum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 auki þéttni týrósínkínasa hemils í plasma og því hættu á aukaverkunum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að minnka skammta týrósínkínasa hemils og mælt er með nánu klínísku eftirliti (sjá kafla 4.5).

Rífabútín (öflugur CYP450 virkir)

Ráðlagt er að gera blóðkornatalningu og fylgjast með aukaverkunum rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólga (uveitis)) þegar rífabútín er gefið samtímis vórikónazóli. Ekki á að gefa vórikónazól og rífabútín samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Rítónavír (öflugur CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

Aðeins skal nota vórikónazól samtímis rítónavíri í litlum skömmtum (100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) ef mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlætir notkun vórikónazóls (sjá kafla 4.3 og kafla 4.5).

Everólimus (CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni)

Ekki er mælt með samtímis gjöf vórikónazóls og everólimus þar sem talið er að vórikónazól hækki marktækt þéttni everólimus. Núverandi upplýsingar eru ófullnægjandi til að hægt sé að ráðleggja ákveðna skammta við þessar aðstæður. (sjá kafla 4.5).

Metadón (CYP3A4 hvarfefni)

Mælt er með reglulegu, tíðu eftirliti með auka- og eiturverkunum tengdum metadóni, þar með talið lenging á QTc bili, þegar metadón er gefið samtímis vórikónazóli þar sem metadón gildi hækka, við samtímis notkun vórikónazóls. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns (sjá kafla 4.5).

Stuttverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta alfentaníls, fentanýls og annarra stuttverkandi ópíóíða sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotinir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl) þegar þeir eru gefnir samhliða voríkónazóli (sjá kafla 4.5). Þörf getur verið á reglulegu eftirliti með aukaverkunum tengdum ópíóíðum (þ.m.t. lengra eftirlit með öndun) vegna þess að helmingunartími alfentaníls lengist 4-falt þegar það er gefið samtímis voríkónazóli, og hefur verið greint frá hækkuðum meðalgildum AUC 0-∞ fyrir fentanýl við samtímis notkun voríkónazóls og fentanýls í sjálfstæðri birtri rannsókn.

Langverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta oxýcódonís og skammta annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotinir eru af CYP3A4 (t.d. hýdrócodón) þegar þeir eru gefnir samhliða voríkónazóli. Reglulegt eftirlit með aukaverkunum tengdum ópíóíðum getur verið nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Flúkónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar)

Samtímis gjöf voríkónazóls til inntöku og flúkónazóls til inntöku olli martækri aukningu á C_{max} og AUC_τ voríkónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum. Minnkaðir skammtar og/eða minnkuð tíðni voríkónazóls og flúkónazóls gjafar sem myndi útiloka þessi áhrif hefur ekki verið staðfest. Ráðlagt er að hafa eftirlit með aukaverkunum tengdum voríkónazóli, ef voríkónazól er notað á eftir flúkónazóli (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu. Upplýsa skal sjúklinga sem eru á natríumskertu fæði um að lyfið er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Voríkónazól er umbrotið af cytókróm P450 ísóensímum CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 og hamlar virkni þeirra. Hemlar eða virkjar þessara ísóensíma geta aukið eða minnkað plasmabéttni voríkónazóls og voríkónazól getur hugsanlega aukið plasmabéttni efna sem umbrotin eru af þessum CYP450 ísóensímum, einkum efna sem umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 þar sem voríkónazól er öflugur CYP3A4 hemill þótt aukning á AUC sé háð hvarfefni (sjá töflu hér á eftir).

Ef annað er ekki tekið fram voru rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum, fullorðnum körlum, sem fengu endurtekna 200 mg skammta af voríkónazóli til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, að stöðugri plasmabéttni. Þessar niðurstöður eiga einnig við hjá öðrum og við aðrar íkomuleiðir.

Gæta á varúðar þegar voríkónazól er gefið sjúklingum sem samtímis nota lyf sem vitað er að lengja QTc-bil. Þegar einnig er um að ræða möguleika á að voríkónazól hækki plasmabéttni lyfja sem eru umbrotin af ísóensímum CYP3A4 (sum andhistamín lyf, kínidín, cisapríð, pímosíð og ivabradín) má ekki nota þau samtímis (sjá hér að neðan og kafla 4.3).

Milliverkanatafla

Milliverkanir voríkónazóls og annarra lyfja eru skráðar í töflunni hér að neðan (einu sinni á sólarhring er táknad sem “QD”, tvisvar á dag er táknad sem “BID”, þrisvar á dag er táknad sem “TID” og það sem ekki hefur verið ákvarðað er táknad sem “ND”) og raðað eftir meðferðarflokkum. Stefna örva fyrir hverja lyfjahvarfabreytu byggir á því að 90% öryggismörk fyrir hlutfall margfeldismeðaltals liggi innan (↔), undir (↓) eða yfir (↑) 80-125% bilinu. Stjarna (*) gefur til kynna milliverkanir á báða vegu. AUC_τ táknar svæðið undir kúrfunni fyrir tiltekið skammtabil, AUC_t táknar svæðið undir kúrfunni frá upphafi fram að greinanlegu mæligildi og

$AUC_{0-\infty}$ táknar svæðið undir kúrfunni frá upphafi og áfram (að óendanlegu).

Lyfin sem koma fram í þessari töflu eru til leiðbeiningar og teljast ekki vera tæmandi listi yfir öll hugsanleg lyf sem ekki má nota eða geta haft milliverkanir við vorikónazól.

Lyf	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Sýrustillandi lyf		
Címetidín (400 mg BID) [ósértækur CYP450 hemill og hækkar pH í maga]	Vórikónazól C_{max} ↑ 18% Vórikónazól AUC_T ↑ 23%	Engin skammtaaðlögun
Ómeprazól (40 mg QD)* [CYP2C19 hemill; CYP2C19 og CYP3A4 hvarfefni]	Ómeprazól C_{max} ↑ 116% Ómeprazól AUC_T ↑ 280% Vórikónazól C_{max} ↑ 15% Vórikónazól AUC_T ↑ 41% Vórikónazól gæti einnig hindrað aðra prótónupumpuþemla sem eru CYP2C19 hvarfefni og valdið hækkaðri þéttni þessara lyfja í plasma.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum vorikónazóls. Þegar hefja á gjöf vorikónazóls hjá sjúklingum sem þegar taka 40 mg eða meira af ómeprazóli er mælt með því að helminga ómeprazól skammtinn.
Ranitidín (150 mg BID) [hækkar pH í maga]	Vórikónazól C_{max} og AUC_T ↔	Engin skammtaaðlögun
Lyf við hjartsláttartruflunum		
Dígoxín (0,25 mg QD) [P-gp hvarfefni]	Dígoxín C_{max} ↔ Dígoxín AUC_T ↔	Engin skammtaaðlögun
Kínidín [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað getur aukin plasmaþéttni kínidíns leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Sýklalyf		
Flúkloxacillín [CYP450 virkir]	Greint hefur verið frá marktækri lækkun á plasmaþéttni vorikónazóls.	Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf vorikónazóls samhliða flúkloxacillíni á að fylgjast með mögulegu verkunartapi vorikónazóls (t.d. með mælingum á lækningagildum); það getur þurft að stækka skammt vorikónazóls.
Sýklalyf af flokki makrólíða Azitrómýsín (500 mg QD) Erýtrómýsín (1 g BID) [CYP3A4 hemill]	Vórikónazól C_{max} og AUC_T ↔ Vórikónazól C_{max} og AUC_T ↔ Áhrif vorikónazóls á erýtrómýsín eða azitrómýsín eru ekki þekkt.	Engin skammtaaðlögun

Rífabútín <i>[öflugur CYP450 virkir]</i> 300 mg QD 300 mg QD (gefið samtímis vórikónazóli 350 mg BID) * 300 mg QD (gefið samtímis vórikónazóli 400 mg BID) *	Vórikónazól C_{max} ↓ 69% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 78% Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↓ 4% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 32% Rífabútín C_{max} ↑ 195% Rífabútín AUC_{τ} ↑ 331% Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 104% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 87%	Forðast skal samtímis notkun vórikónazóls og rífabútíns nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Auka má viðhaldsskammt vórikónazóls í 5 mg/kg í bláæð BID eða úr 200 mg í 350 mg til inntöku BID (100 mg í 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2). Nákvæmt eftirlit með öllum blóðgildum og aukaverkunum af völdum rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu) er ráðlagt þegar rífabútín er gefið ásamt vórikónazóli.
Rifampicín (600 mg QD) <i>[öflugur CYP450 virkir]</i>	Vórikónazól C_{max} ↓ 93% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 96%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Krabbameinslyf		
Glasdegib <i>[CYP3A4 hvarfefni]</i>	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmaþéttni glasdegibs og auki með því hættu á lengingu QTc-bils.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að fylgjast oft með hjartarafriti (sjá kafla 4.4).
Tretinóín <i>[CYP3A4 hvarfefni]</i>	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vórikónazól aukið þéttni tretinóíns og aukið hættu á aukaverkunum (sýndarheilaæxli, blóðkalsíumhækkun).	Skammtaaðlögun tretinóíns er ráðlögð meðan á meðferð með vórikónazóli stendur og eftir að henni er hætt.
Týrósínkínasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[CYP3A4 hvarfefni]</i>	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vórikónazól aukið plasmaþéttni týrósínkínasa hemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að minnka skammt týrósínkínasa hemilsins og hafa náð klínískt eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.4).
Venetoclax <i>[CYP3A hvarfefni]</i>	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að vórikónazól hækki plasmaþéttni venetoclax marktækt.	Ekki má gefa vórikónazól þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatitrun með venetoclaxi stendur (sjá kafla 4.3). Minnnkun venetoclax skammta er nauðsynleg samkvæmt lyfjaupplýsingum fyrir venetoclax, við stöðuga daglega gjöf, náð eftirlit með teiknum um eiturvekun er ráðlagt.
Vinka alkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: vinkristín og vinblastín) <i>[CYP3A4 hvarfefni]</i>	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmaþéttni vinka alkalóíða	Hugleiða þarf hvort minnka þurfa skammt vinka alkalóíða.

	og valdi eitúráhrifum á taugar.	
Segavarnarlyf		
Warfarín (30 mg stakur skammtur, gefinn samtímis 300 mg af vorikónazóli BID) [CYP2C9 hvarfefni]	Hámarks aukning á prótrombín tíma var u.þ.b. tvöföld.	Ráðlagt er að fylgjast vandlega með prótrombín tíma eða gera önnur viðeigandi storkupróf og breyta skömmtum segavarnarlyfsins í samræmi við það.
Önnur kúmarín til inntöku (þar með talið en ekki takmarkað við: fenprókúmon, asenókúmaról) [CYP2C9 og CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið plasmabéttni kúmarína og með því lengt prótrombín tíma.	
Krampastillandi lyf		
Karbamazepín og langvirk barbitúröt (þar með talið en ekki takmarkað við fenóbarbital, mefóbarbital) [öflugir CYP450 virkjar]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar má gera ráð fyrir marktækum lækkunum á plasmabéttni vorikónazóls fyrir tilstilli karbamazepíns og langvirkra barbitúrata.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Fenýtóín [CYP2C9 hvarfefni og öflugur CYP450 virkir]		Forðast skal samtímis notkun vorikónazóls og fenýtóíns nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Nákvæmt eftirlit með plasmagildum fenýtóíns er ráðlagt.
300 mg QD	Vorikónazól C_{max} ↓ 49% Vorikónazól AUC_{τ} ↓ 69%	
300 mg QD (gefið samtímis vorikónazóli 400 mg BID) *	Fenýtóín C_{max} ↑ 67% Fenýtóín AUC_{τ} ↑ 81% Borið saman við vorikónazól 200 mg BID, Vorikónazól C_{max} ↑ 34% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 39%	Fenýtóín má gefa samtímis vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls gefinn í bláæð er aukinn í 5 mg/kg eða skammtur til inntöku er aukinn úr 200 mg í 400 mg BID (100 mg til 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum em eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).
Sykursýkislyf		
Súlfónýlúreasambönd (þar með talið en ekki takmarkað við: tolbutamíð, glipisíð, glýbúríð) [CYP2C9 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól hækki plasmabéttni súlfónýlúreasambanda og valdi blóðsykurslækkun.	Nákvæmt eftirlit með blóðsykri er ráðlagt. Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt súlfónýlúreasambanda.
Sveppalyf		
Flúkónazól (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill]	Vorikónazól C_{max} ↑ 57% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 79% Flúkónazól C_{max} ND Flúkónazól AUC_{τ} ND	Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þyrfti að minnka skammta og/eða tíðni gjafar vorikónazóls og flúkónazóls til að útiloka þessi áhrif. Eftirlit með aukaverkunum tengdum vorikónazóli er ráðlagt, ef vorikónazól er notað á eftir flúkónazóli.
Andhistamínlyf		
Astemízól	Þó það hafi ekki verið	Frábending (sjá kafla 4.3)

[CYP3A4 hvarfefni]	rannsakað getur aukin plasmabéttni astemízóls leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	
Terfenadín [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað getur aukin plasmabéttni terfenadíns leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	Frábending (sjá kafla 4.3)
HIV-lyf		
Indínavír (800 mg TID) [CYP3A4 hemill og hvarfefni]	Indínavír C _{max} ↔ Indínavír AUC _τ ↔ Vórikónazól C _{max} ↔ Vórikónazól AUC _τ ↔	Engin skammtaaðlögun
Rítónavír (próteasahemill) [öflugur CYP450 virkir; CYP3A4 hemill og hvarfefni] Stór skammtur (400 mg BID) Lítill skammtur (100 mg BID) *	Rítónavír C _{max} og AUC _τ ↔ Vórikónazól C _{max} ↓ 66% Vórikónazól AUC _τ ↓ 82% Rítónavír C _{max} ↓ 25% Rítónavír AUC _τ ↓ 13% Vórikónazól C _{max} ↓ 24% Vórikónazól AUC _τ ↓ 39%	Ekki má gefa vórikónazól samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg og stærri BID) (sjá kafla 4.3). Forðast á að gefa vórikónazól samtímis litlum skömmtum af rítónavíri (100 mg BID), nema mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn réttlætti notkun vórikónazóls.
Aðrir HIV próteasahemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: sakvínavír, amprenavír og nelfínavír)* [CYP3A4 hvarfefni og hemlar]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að vórikónazól geti hindrað umbrot HIV próteasahemla og að HIV próteasahemlar geti einnig hindrað umbrot vórikónazóls.	Nákvæmt eftirlit m.t.t. lyfjaeitrunar og/eða minnkunar á verkun og skammtaaðlögun geta verið nauðsynleg.
Efavírenz (bakritahemill sem ekki er núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) [CYP450 virkir; CYP3A4 hvarfefni og hemill] Efavírenz 400 mg QD, gefið samtímis vórikónazóli 200 mg BID* Efavírenz 300 mg QD, gefið samtímis vórikónazóli 400 mg BID*	Efavírenz C _{max} ↑ 38% Efavírenz AUC _τ ↑ 44% Vórikónazól C _{max} ↓ 61% Vórikónazól AUC _τ ↓ 77% Borið saman við efavírenz 600 mg QD, Efavírenz C _{max} ↔ Efavírenz AUC _τ ↑ 17%	Ekki má gefa venjulega skammta af vórikónazóli með skömmtum af efavírenzi sem eru 400 mg QD eða stærri (sjá kafla 4.3). Gefa má vórikónazól samtímis efavírenzi ef viðhaldsskammtur vórikónazóls er aukinn í 400 mg BID og efavírenz skammtur er

	Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 23% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 7%	minnkaður í 300 mg QD. Þegar gjöf vórikónazóls er hætt skal gefa upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) (þar með talið en ekki takmarkað við: delavírdín, nevírapín)* [CYP3A4 hvarfefni, hemlar eða CYP450 virkjar]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að NNRTI geta hindrað umbrot vórikónazóls og að vórikónazól geti hindrað umbrot NNRTI. Áhrif efavírenz á vórikónazól benda til þess að NNRTI geti örvað umbrot vórikónazóls.	Nákvæmt eftirlit m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Geðrofslyf		
Lúrasídón [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar, er líklegt að vórikónazól auki plasmaþéttni lúrasídóns marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Pímósíð [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmaþéttni pímósíðs leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Veirulyf		
Letermovír [CYP2C9 og CYP2C19 virkir]	Vórikónazól C_{max} ↓ 39% Vórikónazól AUC_{0-12} ↓ 44% Vórikónazól C_{12} ↓ 51%	Ef ekki er hægt að komast hjá samþímis gjöf vórikónazóls og letermovírs skal fylgjast með hvort verkun vórikónazóls minnkar.
Benzódíazepín		
[CYP3A4 hvarfefni] Mídazólám (0,05 mg/kg stakur skammtur í bláæð) Mídazólám (7,5 mg stakur skammtur til inntöku) Önnur benzódíazepín (þar með talið en ekki takmarkað við: tríazólám, alprazólám)	Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.7- falt Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám C_{max} ↑ 3.8-falt Mídazólám $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10.3- falt Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmaþéttni annarra benzódíazepína sem hvarfast fyrir tilstilli CYP3A4 og leiði til langvinnra slævandi áhrifa.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammta benzódíazepína.
Hjarta- og æðalyf		
Ivabradín [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmaþéttni ivabradíns leitt	Frábending (sjá kafla 4.3)

	til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	
CFTR aukandi lyf		
Ivacaftor [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni ivacaftors með aukinni hættu á aukaverkunum.	Ráðlagt er að minnka skammta ivacaftors.
Ergotafleiður		
Ergotalkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: ergótamín og díhýdróergótamín) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni ergotalkalóíða og leiði til korndrjólacitrunar.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar		
Cisapríð [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmabéttni cisapríðs leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af torsades de pointes.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Náttúrulyf		
Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St. John's Wort) [CYP450 virkir; P-gp virkir] 300 mg TID (gefið samtímis stökum 400 mg skammti af vórikónazóli)	Í óháðri, birtri rannsókn, Vórikónazól AUC _{0-∞} ↓59%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Ónæmisbælandi lyf		
[CYP3A4 hvarfefni]		
Cíklósporín (hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi og fá langvarandi meðferð með cíklósporíni)	Cíklósporín C _{max} ↑ 13% Cíklósporín AUC _τ ↑70%	Þegar vórikónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka cíklósporín er mælt með því að helminga cíklósporín skammtinn og hafa nákvæmt eftirlit með cíklósporín gildum. Hækkuð gildi cíklósporíns hafa verið tengd eiturveikunum á nýru. Þegar gjöf vórikónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með cíklósporín gildum og auka skammtinn eftir þörfum.
Everólimus [einnig P-gp hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er talið líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni everólimus marktækt.	Samhliðagjöf vórikónazóls og everólimus er ekki ráðlögð þar sem talið er að vórikónazól auki þéttni everólimus marktækt (sjá kafla 4.4).
Sírólimus (2 mg stakur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Sírólimus C _{max} ↑ 6.6-falt	Ekki má gefa vórikónazól og sirolimus samtímis (sjá kafla

skammtur)	Sirólímus $AUC_{0-\infty} \uparrow 11$ -falt	4.3).
Takrólímus (0,1 mg/kg stakur skammtur)	Takrólímus $C_{max} \uparrow 117\%$ Takrólímus $AUC_t \uparrow 221\%$	Þegar vórikónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka takrólímus er mælt með því að minnka takrólímus skammtinn í þriðjung af venjulegum skammti og hafa nákvæmt eftirlit með takrólímus gildum. Hækkuð gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. Þegar gjöf vórikónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með takrólímus gildum og auka skammtinn eftir þörfum.
Voclosporín	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni voklosporíns verulega.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Mýcófénólsýra (1 g stakur skammtur) [UDP-glúkúrónýltransferasa hvarfefni]	Mýcófénólsýra $C_{max} \leftrightarrow$ Mýcófénólsýra $AUC_t \leftrightarrow$	Engin skammtaaðlögun
Lípiðlækkandi lyf/HMG- CoA redúktasahemlar		
Statín (t.d. lovastatín) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 og geti leitt til rákvöðvalýsu.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf vórikónazóls og statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 skal hugleiða hvort minnka þurfa skammt statína.
Steralausir sértækir saltsteraviðtakablokkar		
Finerenón [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að vórikónazól hækki plasmabéttni finerenóns marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Eplerenón [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni eplerenóns verulega.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID)		
[CYP2C9 hvarfefni]		Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID lyfjum er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta af NSAID lyfjum.
Íbúprófen (400 mg stakur skammtur)	S-íbúprófen $C_{max} \uparrow 20\%$ S-íbúprófen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$	
Díklófenak (50 mg stakur skammtur)	Díklófenak $C_{max} \uparrow 114\%$ Díklófenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$	
Ópíóíðar		

Langverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni] Oxýkódon (10 mg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Oxýkódon C_{max} ↑ 1.7-falt Oxýkódon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6-falt	Íhuga ætti að minnka skammta oxýkódóns og annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. hýdrókódon). Títt eftirlit með aukaverkunum tengdum langverkandi ópíóíðum gæti verið nauðsynlegt.
Metadón (32-100 mg QD) [CYP3A4 hvarfefni]	R-metadón (virkt) C_{max} ↑ 31% R-metadón (virkt) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum metadóni, þ.m.t. lengingu QTc bils, er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns.
Stuttverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni] Alfentaníl (20 µg/kg stakur skammtur, gefið samtímis naloxóni) Fentanýl (5 µg/kg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Alfentaníl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Fentanýl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34-falt	Íhuga skal minnkun skammta af alfentaníli, fentanýli og öðrum stuttverkandi ópíóíðum sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotnir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl). Áframhaldandi og títt eftirlit með öndunarbælingu og öðrum aukaverkunum sem tengjast ópíóíðum er ráðlagt.
Ópíóíðaviðtakablokkar		
Naloxegól [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabættu naloxególs marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Getnaðarvarnarlyf til inntöku		
Getnaðarvarnarlyf til inntöku* [CYP3A4 hvarfefni; CYP2C19 hemill] Noretisterón/etinýlestradíól (1 mg/0,035 mg QD)	Etinýlestradíól C_{max} ↑ 36% Etinýlestradíól AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vórikónazól C_{max} ↑ 14% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 46%	Eftirlit með aukaverkunum tengdum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku og aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt.
Steralyf		
Barkasterar Prednisólón (60 mg stakur skammtur) [CYP3A4 hvarfefni]	Prednisólón C_{max} ↑ 11% Prednisólón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Engin skammtaaðlögun Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.4).
Vasópressínviðtakablokkar		
Tolvaptan [CYP3A hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að	Frábending (sjá kafla 4.3)

	vórikónazól hækki plasmabéttni tolvaptans marktækt.	
--	---	--

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun vórikónazóls á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Voriconazole Accord má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Brjóstagið

Ekki hefur verið rannsakað hvort vórikónazól skilst út í brjóstamjól. Hætta verður brjóstagið þegar meðferð með Voriconazole Accord hefst.

Frjósemi

Í dýrarannsóknnum sást engin skerðing á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Voriconazole Accord hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Það getur valdið skammvinnu og afturkræfum breytingum á sjón, þar á meðal þokusýn, breytt/aukun sjónskynjun og/eða ljósfælni. Sjúklingar ættu að forðast störf sem hugsanlega hafa hættu í för með sér t.d. akstur og notkun véla á meðan þessi einkenni vara.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Öryggi vórikónazóls hjá fullorðnum er byggt á samþættum upplýsingagrunni um öryggi lyfsins hjá yfir 2.000 einstaklingum (þ.m.t. 1.603 fullorðnum sjúklingum í meðferðarrannsóknum og til viðbótar 270 fullorðnum í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum). Um er að ræða sundurleitt þýði þar sem m.a. voru sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, HIV sýktir einstaklingar með candidasýkingar í vélinda og illviðráðanlegar sveppasýkingar, sjúklingar án kynningafæðar en með candidasýkingu í blóði eða ýrummyglu sveppasýkingar (aspergillosis) og heilbrigðir sjálfboðaliðar.

Algengustu skráðu aukaverkanirnar voru sjónskerðing, sótthiti, útbrot, uppköst, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, bjúgur á útlimum, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, andnað og kviðverkir.

Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar til í meðallagi alvarlegar. Enginn marktækur klínískur munur kom fram þegar öryggisupplýsingar voru greindar eftir aldri, kynþætti eða kyni.

Tafla yfir aukaverkanir

Þar sem flestar rannsóknirnar voru opnar eru í töflunni hér á eftir allar aukaverkanir með hugsanleg orsakatengsl og tíðniflokkar þeirra hjá 1.873 fullorðnum úr sameinuðum meðferðar- (1.603) og fyrirbyggjandi (270) rannsóknum, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðniflokkar eru: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá einstaklingum sem fengu vórikónazól

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		skútabólga	sýndarhimnuristilbólga (pseudomembranous colitis)		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		flöguþekjukrabbamein (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur)*,**			
Blóð og eitlar		kyrningahrap ¹ , blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð ² , hvítfrumnafæð, blóðleysi	beinmergsbilun, eitlastækkun, eosínafíklafjölgu	dreifð blóðstorknun (DIC)	
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmi	
Innkirtlar			skert starfsemi nýrnahettubarkar, skjaldvakabrestur (hypothyroidism)	skjaldvakaóhóf (hyperthyroidism)	
Efnaskipti og næring	þjúgur á útlimum	blóðsykurslækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun			
Geðræn vandamál		þunglyndi, ofskynjanir, kvíði, svefnleysi, æsingur, ringlun			
Taugakerfi	höfuðverkur	krampar, yfirlið, skjálfti, ofstæling ³ , náladofi, svefnhöfði, sundl	heilabjúgur, heilakvilli ⁴ , utanstrýtuheilkeni ⁵ , úttaugakvilli, ósamhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, breyting á bragðskyni	lifrarheilakvilli, Guillain-Barre heilkenni, augntin	

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Augu	sjónskerðing ⁶	blæðing í sjónhimnu	sjóntaugartruflun ⁷ , doppubjúgur ⁸ , augnvöðvaspennu truflun (oculogyric crisis), tvísýni, hvítubólga, hvarmabólga	sjóntaugarvisnun, ógegnsæi glæru	
Eyru og völundarhús			heyrnarskerðing, svimi, eyrnasuð		
Hjarta		ofansleglahjartslátt arglöp (arrhythmia supraventricular), hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur	sleglatitringur (ventricular fibrillation), aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), lenging á QTc-bili á hjartarafriti, ofansleglahraðtaktur (supraventricular tachycardia)	Torsades de Pointes, algjört gáttasleglarof (atrioventricular block complete), greinrof (bundle branch block), leiðsluhnústakttr uflanir (nodal rhythm)	
Æðar		lágþrýstingur, bláæðabólga	segabláæðabólga, vessaæðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	andnauð (respiratory distress) ⁹	brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), lungnabjúgur			
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	varaþroti, meltingartruflanir, hægðatregða, tannholdsbólga	lífhimnubólga, brisbólga, þrútin tunga, skeifugarnabólga, maga- og garnabólga, tungubólga		
Lifur og gall	óeðlileg lifrarpróf	gula, gula af völdum gallteppu, lifrabólga ¹⁰	lifrabilun, lifrarstækkun, gallblöðrubólga, gallsteinar		

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Húð og undirhúð	útbrot	skinnflagningsbólga, hárlos, dröfnuörðuútbrot, kláði, hörundsroði, ljóseiturhrif**	Stevens-Johnson heilkenni ⁸ , purpuri, ofsakláði, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, dröfnuútbrot, exem	eitrunardreplos húðþekju ⁸ , ofsabjúgur, geislunarhyrning*, regnbogaroðasótt, psoriasis, lyfjaútbrot, útbrot af völdum lyfja með fjölgun rauðkyrningaog altækum einkennum (DRESS) ⁸	helluroði í húð*, freknur*, linsufreknur*
Stoðkerfi og stoðvefur		bakverkur	Liðbólga, beinhimnubólga*, **		
Nýru og þvægfæri		bráð nýrnabilun, blóðmiga	drep í nýrnapiplum, prótínmiga, nýrnabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sótthiti	brjóstverkur, andlitsbjúgur ¹¹ , þróttleysi, kuldahrollur	aukaverkanir á stungustað, inflúensulík einkenni		
Rannsóknarniðurstöður		hækkað kreatínín í blóði	aukið þvægfæni í blóði, hækkað kólesteról í blóði		

*Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun eftir að lyfið var markaðssett

**Tíðniflokkun er byggð á áhorfsrannsókn sem notaði gögn um raunverulega notkun frá öðrum gagnagjöfum í Svíþjóð

¹ Þ.m.t. dauðkyrningafæð með hita og dauðkyrningafæð.

² Þ.m.t. ónæmisvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (immune thrombocytopenic purpura).

³ Þ.m.t. hnakkastífnir og kalkkirtlakrampi (tetany).

⁴ Þ.m.t. heilakvilli vegna súrefnisskorts og efnaskiptaheilakvilli.

⁵ Þ.m.t. hvíldaróþol og heilkenni lamariðu (parkinsonism).

⁶ Sjá málsgreinina „sjónskerðing“ í kafla 4.8.

⁷ Tilkynt hefur verið um langvarandi sjóntaugarþrota eftir markaðssetningu. Sjá kafla 4.4.

⁸ Sjá kafla 4.4.

⁹ Þ.m.t. mæði og áreynslumæði.

¹⁰ Þ.m.t. lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga af völdum eitúráhrifa, lifrarfrumuskaði og eiturvekanir á lifur.

¹¹ Þ.m.t. bjúgur í kringum augu, bjúgur í vörum og bjúgur í munni.

Lýsing valinna aukaverkana

Sjónskerðingar

Í klínískum rannsóknum voru sjónskerðingar (þ.m.t. þokusýn, ljósfælni, grænsýni, litskynvilla, litblinda, blásýni, augnröskun, baugasýn (halo vision), náttblinda, sveiflusýni (oscillopsia), blossasýn, sindurflekkir (scintillation scotoma), minnkuð sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónsviðsgalli, augngrugg og gulsýni) við vórikónazólmeðferð mjög algengar. Þessar sjónskerðingar voru skammvinnar og gengu algerlega til baka og hjöðnuðu yfirleitt af sjálfu sér á innan við 60 mínútum og engin klínískt marktæk langtíma áhrif komu fram. Sýnt var fram á að þessi áhrif minnka með endurteknum skömmtum vórikónazóls. Sjónskerðingarnar voru yfirleitt vægar, leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð og höfðu engin langvarandi áhrif. Sjónskerðingarnar geta verið tengdar hærri plasmabéttni og/eða stærri skömmtum.

Verkunarháti er óþekktur en líklega er verkunarstaðurinn í sjónhimnunni. Í rannsókn á áhrifum vórikónazóls hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli vórikónasól lækun á bylgju á sjónurafriti (electroretinogram:ERG). ERG mælir rafstraum í sjónhimnunni. Breytingar á ERG jukust ekki meðan á 29 sólarhringa meðferð stóð og gengu algjörlega til baka þegar meðferð með vórikónazóli var hætt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum aukaverkunum á sjón (sjá kafla 4).

Áhrif á húð

Áhrif á húð voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól í klínískum rannsóknum, en þessir sjúklingar voru með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma og voru á margþættri lyfjameðferð samtímis. Útbrotin voru yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar hafa fengið alvarlega aukaverkanir á húð (SCAR), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS) (sjaldgæft), eitrunardreplos húðþekju (TEN) (mjög sjaldgæft), útbrot af völdum lyfjameð fjölgunrauðkyrninga ogaltækum einkennum (DRESS) (mjög sjaldgæft) og regnbogaroðasótt (mjög sjaldgæft), á meðan á meðferð með vórikónazóli stóð (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingur fær útbrot á að fylgjast vel með honum og hætta meðferð með Voriconazole Accord ef sár myndast. Einstaka sinnum hefur verið greint frá ljósnæmum húðbreytingum eins og freknum, linsufreknum og geislunarhyrningu, sérstaklega eftir langtíma meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá sjúklingum á langtíameðferð með Voriconazole Accord hefur verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur); verkunarháti er óþekktur (sjá kafla 4.4).

Lifrarpróf

Heildartíðni transamínasahækkunar >3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) (ekki nauðsynlega aukaverkun) í klínískum rannsóknum á vórikónazóli var 18,0% (319/1.768) hjá fullorðnum einstaklingum og 25,8% hjá börnum (73/283) sem fengu vórikónazól í meðferðar- og fyrirbyggjandi skömmtum. Óeðlileg lifrarpróf geta tengst hárrí plasmabéttni og/eða skömmtum. Helstu breytingarnar sem staðfestar voru með lifrarprófum gengu annaðhvort til baka á meðan á meðferð stóð án þess að breyta þyrfti skömmtum eða í kjölfar skammtabreytingar þar á meðal að meðferð var hætt.

Vórikónazólmeðferð hefur tengst alvarlegum lifrareitrunum, hjá sjúklingum með aðra alvarlega undirliggjandi sjúkdóma. Þar á meðal tilvik um gulu, lifrabólgu og lifrabilun sem leiddi til dauða (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð

Í opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn þar sem borin var saman notkun á vórikónazóli og ítrakónazóli sem fyrsta fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og unglingum með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, og án áður staðfestar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar, var greint frá varanlegri stöðvun á meðferð með vórikónazóli vegna aukaverkana hjá 39,3% þátttakenda samanborið við 39,6% þátttakenda í hópnum sem fékk ítrakónazól. Aukaverkanir á lifur sem komu fram við meðferð leiddi til þess að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt varanlega hjá 50 þátttakendum (21,4%) sem fengu vórikónazól og hjá 18 þátttakendum (7,1%) sem fengu ítrakónazól.

Börn

Öryggi vórikónazóls var rannsakað hjá 288 sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára (169) og 12 til <18 ára (119), sem fengu vórikónazól til meðferðar (183) og sem fyrirbyggjandi meðferð (105) í klínískum rannsóknum. Öryggi vórikónazóls var einnig rannsakað hjá 158 börnum til viðbótar á aldrinum 2 til <12 ára þegar vórikónazól var notað í sérstökum tilvikum (compassionate use). Í heildina var öryggi vórikónazóls hjá börnum svipað og hjá fullorðnum. Hins vegar kom fram tilhneiging til tíðari hækkana lifrarensíma sem tilkynnt var um sem aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá börnum samanborið við fullorðna (14,2% transamínasaukning hjá börnum samanborið við 5,3% hjá fullorðnum).

Upplýsingar eftir markaðssetningu benda til hærri tíðni viðbragða í húð (einkum roða) hjá ungum sjúklingum samanborið við fullorðna. Hjá 22 sjúklingum yngri en 2 ára sem fengu vórikónazól sem úrræði, þegar önnur meðferð brást, var greint frá eftirfarandi aukaverkunum (þar sem ekki var hægt að útiloka tengsl við vórikónazól): ljósnæmi (1), hjartsláttartruflanir (1), brisbólga (1), hækkað bilirúbín í blóði (1), hækkuð lifrarensím (1), útbrot (1) og bjúgur í sjóntaugardoppu (1).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá brisbólgu hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum komu fyrir 3 tilvik um ofskömmtnun fyrir slysi. Öll átta þau sér stað hjá börnum sem fengu allt að fimmfaldan ráðlagðan sólarhringsskammt vórikónazóls í bláæð. Greint var frá einu tilviki af ljósfælni sem stóð í 10 mínútur.

Ekkert mótefni gegn vórikónazóli er þekkt.

Úthreinsun vórikónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Við ofskömmtnun getur blóðskilun gagnast til að fjarlægja vórikónazól úr líkamanum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazól- og tetrazólafléiður, ATC-flokkur: J02AC03.

Verkunarháttur

Vórikónazól er sveppalyf úr flokki tríazól lyfja. Aðal verkunarháttur vórikónazóls er hindrun afmetýleringar 14 α -lanósteróls af völdum cytókróms P450, en það er nauðsynlegt skref í framleiðslu ergósteróls hjá sveppum. Uppsöfnun 14 α -metýlsteróla helst í hendur við tap ergósteróls úr frumuhimnu sveppsins og gæti verið orsök sveppadrepani áhrifa vórikónazóls. Sýnt hefur verið að vórikónazól er sértækara fyrir cytókróm P450 úr sveppum en ýmis cytókróm P450 ensímkerfi úr spendýrum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í 10 meðferðarrannsóknum var miðgildi meðal plasmabéttni hjá þátttakendum í öllum rannsóknum 2.425 ng/ml (fjórðungsvikmörk 1.193 til 4.380 ng/ml) og miðgildi hámarks plasmabéttni 3.742 ng/ml (fjórðungsvikmörk 2.027 til 6.302 ng/ml). Í meðferðarrannsóknum reyndust ekki vera jákvæð tengsl milli meðal-, hámarks- og lágmarksbéttni vórikónazóls og verkun og hafa þessi tengsl ekki verið rannsökuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

Athugun á lyfjahvarfa/lyfhrifa niðurstöðum úr klínískum rannsóknum benti til jákvæðra tengsla milli plasmabéttni voríkónazóls og bæði óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa og sjóntruflana. Skammtaaðlögun hefur ekki verið rannsökuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

Verkun og öryggi

Í *in vitro* er voríkónazól breiðvirkt sveppalyf með mikla verkun gegn *Candida* tegundum (þar á meðal flúkónazól ónæmum *C. krusei* og ónæmum stofnum *C. glabrata* og *C. albicans*) og með sveppadrepani verkun gegn öllum *Aspergillus* tegundum sem hafa verið prófaðar. Auk þess hefur voríkónazól sýnt *in vitro* sveppadrepani verkun gegn nýjum og vaxandi (emerging) sveppasjúkdómsvöldum, þar með töldum *Scedosporium* eða *Fusarium* sem hafa takmarkað næmi fyrir þekktum sveppalyfjum.

Sýnt hefur verið fram á verkun, skilgreind sem full svörun eða svörun að hluta til, gegn *Aspergillus* spp. þar á meðal *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., þar á meðal *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* og takmörkuðum fjölda *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, og *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., þar á meðal *S. apiospermum*, *S. proliferans* og *Fusarium* spp.

Aðrar sveppasýkingar sem voru meðhöndlaðar (oft annaðhvort með svörun að hluta eða fulla svörun) voru einangruð tilvik af *Alternaria* spp. *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. þar á meðal *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. þar með talðar sýkingar af völdum *T. beigelii*.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á virkni gegn klínískum stofnum af *Acremonium* spp., *Alternaria* spp. *Bipolaris* spp. *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum* og var vöxtur flestra stofna hindraður með voríkónazóli í styrkleikanum 0,05 til 2 µg/ml.

Sýnt hefur verið fram á virkni *in vitro* gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum en klínískt mikilvægi þess er óljóst: *Curvularia* spp. og *Sporothrix* spp.

Næmismörk

Áður en meðferð hefst á að taka sýni til ræktunar og annarra rannsókna (mótefnaþælingar, vefjameinafræði) til að einangra og staðreyna orsakavaldinn. Meðferð má hefja áður en niðurstöður þeirra rannsókna liggja fyrir en um leið og niðurstöður eru ljósar á að aðlaga meðferð samkvæmt þeim.

Þær tegundir sem oftast valda sýkingum hjá mönnum eru m.a. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, lágmarksheftistyrkur (MIC) voríkónazóls fyrir allar þessar tegundir er venjulega minni en 1 mg/l.

Hinsvegar eru *in vitro* áhrif voríkónazóls ekki eins gegn öllum *Candida* tegundum. Sérstaklega er lágmarksheftistyrkur voríkónazóls fyrir flúkónazól ónæma stofna (isolates) *C. glabrata* hlutfallslega hærri en fyrir flúkónazól næma stofna. Því skal reyna eftir fremsta megni að greina um hvaða *Candida* tegund er að ræða. Ef næmispróf fyrir sveppalyfjum eru fyrirbyggjandi má túlka niðurstöður lágmarksheftistyrks með hliðsjón af viðmiðum næmismarkna sem ákvörðuð eru af Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Brotpunktar fyrir næmisprófanir

MIC (lágmarks hamlandi styrkur) túlkandi viðmiðanir fyrir næmisprófanir hafa verið settar af Evrópunefnd um næmisprófanir (EUCAST) fyrir voriconazole og eru talðar upp hér:

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

Klínísk reynsla

Árangur í þessum kafla er skilgreindur sem full svörun eða svörun að hluta til.

Aspergillus sýkingar – verkun hjá sjúklingum með ýrummyglusýkingar og slæmar batahorfur

Vórikónazól hefur *in vitro* sýnt sveppadeyðandi áhrif á *Aspergillus* spp. Sýnt var fram á verkun vórikónazóls og áhrif á lifun samanborið við amfóterisín B meðferð sem fyrsta meðferð á ífarandi ýrummyglusýkingar í opinni fjölsetra slembivalsrannsókn með 277 sjúklingum með ónæmisbælingu sem meðhöndlaðir voru í 12 vikur. Vórikónazól var gefið í bláæð með 6 mg/kg hleðsluskammti á 12 klukkustunda fresti fyrstu 24 klukkustundirnar og síðan 4 mg/kg viðhaldsskammti á 12 klukkustunda fresti í a.m.k. 7 daga. Eftir það var hægt að breyta meðferð í lyfjaform til inntöku í 200 mg skömmtum á 12 klukkustunda fresti. Miðgildi lengdar meðferðar með vórikónazóli í æð var 10 dagar (á bilinu 2-85 dagar). Eftir meðferð með vórikónazóli í bláæð var miðgildi lengdar meðferðar með vórikónazóli til inntöku 76 dagar (á bilinu 2-232 dagar).

Viðunandi svörun (full hjöðnun eða að hluta til á öllum einkennum, og breytingum sem sáust með röntgenmyndum eða berkjuspjallun við upphaf rannsóknar og rekja mátti til sýkingarinnar) fékkst hjá 53% sjúklinga sem fengu vórikónazól samanborið við 31 % sjúklinga sem fengu samanburðarlyfið. Hlutfall lifunar eftir 84 sólarhringa eftir vórikónazólmeðferð var tölfraðilega marktækt hærra en hlutfall lifunar eftir samanburðarmeðferðina og kostir vórikónazóls voru tölfraðilega marktækt meiri bæði varðandi lengd lifunar og varðandi þann tíma sem leið þar til hætta þurfti meðferð vegna eitúráhrifa.

Þessi rannsókn staðfesti niðurstöður úr fyrri framsýnni rannsókn þar sem niðurstöður voru jákvæðar hjá sjúklingum með slæmar batahorfur vegna áhættuþátta, m.a. „graft versus host disease“ og einkum sýkingar í heila (þar sem dánartíðni er yfirleitt nálægt 100%).

Þessar rannsóknir náður yfir ýrummyglusýkingar í heila, skútum (sinus), lungum og dreifðar ýrummyglusýkingar hjá sjúklingum með ígræddan beinmerg eða líffæri, illkynja blóðsjúkdóma, krabbamein og alnæmi.

Candidasýkingar í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með dauðkyrningafæð

Verkun vórikónazól sem fyrsta meðferð við candidasýkingum í blóði var borin saman við meðferð með amfóterisín B fylgt eftir með flúkónazólmeðferð í opinni samanburðarrannsókn. Þrjúhundruð og sjötíu sjúklingar án dauðkyrningarfæðar (eldri en 12 ára) með staðfesta candidasýkingu í blóði tóku þátt í rannsókninni, þar af fengu 248 vórikónazólmeðferð. Níu einstaklingar í vórikónazólhópnum og 5 í hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól voru einnig með sýkingar, staðfestar með sveppaprófunum, í djúpum vefjum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá rannsókninni. Í báðum hópnum var miðgildi meðferðartímans 15 sólarhringar. Í frumgreiningu var árangur, samkvæmt niðurstöðum matsnefndar, óvitandi um meðferðina (Data Review Committee (DRC) blinded to medication) skilgreindur sem hjöðnun/bati allra klínískra einkenna og merkja um sýkingu með upprætingu candida úr blóði og sýktum djúpum vefjum 12 vikum eftir að meðferð lauk. Samkvæmt skilgreiningu þar meðferðin ekki árangur hjá sjúklingum sem ekki var lagt mat á 12 vikum eftir að meðferð lauk. Í þessari rannsókn kom fram árangur hjá 41% sjúklinga í báðum hópum.

Í síðari greiningu, sem notaði DRC niðurstöður úr síðustu mælanlegu tímapunktum (við lok meðferðar, eða 2, 6 eða 12 vikum eftir að meðferð lauk) við mat sitt á svörun kom árangur fram hjá 65% í vórikónazól hópnum og 71% hjá hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól. Árangur að mati rannsóknaraðila við hvern þessara tímapunkta er sýndur í eftirfarandi töflu.

<i>Tími</i>	<i>Vórikónazól (N= 248)</i>	<i>Amfóterisín B → flúkónazól (N=122)</i>
<i>Við lok meðferðar</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
2 vikum eftir að meðferð lauk	125 (50%)	62 (51%)
6 vikum eftir að meðferð lauk	104 (42%)	55 (45%)
12 vikum eftir að meðferð lauk	104 (42%)	51 (42%)

Alvarlegar erfiðar candidasýkingar

Rannsóknin tók til 55 sjúklinga með alvarlegar erfiðar altækar candidasýkingar (þ.m.t. candidasýkingar í blóði, dreifðar og aðrar ífarandi candidasýkingar), þar sem fyrri sveppalyfjameðferð, einkum með flúkónazóli, hafði ekki borið árangur. Góður árangur náðist hjá 24 sjúklingum (full svörun hjá 15 og svörun að hluta til hjá 9). Við sýkingum af völdum flúkónazólónæmra annarra en *C. albicans* teg. náðist góður árangur hjá 3/3 *C. krusei* (full svörun), og 6/8 *C. glabrata* (5 full svörun, 1 svörun að hluta til). Gögn um klíniska verkun voru studd af takmörkuðum upplýsingum um næmi.

Sýkingar af völdum *Scedosporium* og *Fusarium*

Sýnt hefur verið fram á að vórikónazól hefur virkni gegn eftirfarandi sjaldgæfum meinvirkum sveppum:

Scedosporium spp.: Góður árangur náðist með vórikónazólmeðferð hjá 16 (full svörun hjá 6, svörun að hluta hjá 10) af 28 sjúklingum með *S. apiospermum* og hjá 2 (svörun að hluta hjá báðum) af 7 sjúklingum með *S. proliferans* sýkingu. Til viðbótar náðist árangur hjá 1 af 3 sjúklingum með sýkingar orsakaðar af meira en einni tegund þar á meðal *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Góður árangur náðist hjá 7 (full svörun hjá 3, svörun að hluta hjá 4) af 17 sjúklingum sem fengu vórikónazólmeðferð. Af þessum 7 sjúklingum voru 3 með augnsýkingu, 1 með skútasýkingu (sinus) og 3 með dreifða sýkingu. Að auki voru fjórir sjúklingar með *fusarius* sýkingar og sýkingar af blönduðum uppruna meðhöndlaðir og hjá 2 þeirra bar meðferðin árangur.

Meirihluti þeirra sjúklinga sem fengu vórikónazólmeðferð vegna þessara sjaldgæfu sýkinga sem greint er frá hér að ofan þoldu ekki eða svöruðu ekki fyrri sveppameðferð.

Fyrsta fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu – verkun hjá sjúklingum með ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna, án áður staðfestrar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar

Vórikónazól var borið saman við ítrakónazól sem fyrsta fyrirbyggjandi meðferð í opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn hjá fullorðnum og unglingum eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án áður staðfestrar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar. Árangur var skilgreindur sem geta til að halda áfram fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfinu í 100 daga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (án hlés í >14 daga) og lifun með enga staðfesta eða grunaða sveppasýkingu í 180 daga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Breytta þýðið sem ætlunin var að meðhöndla náði yfir 465 sjúklinga með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna þar sem 45% sjúklinganna voru með brátt kyrningahvítblæði. Af öllum sjúklingunum voru 58% þeirra á mergeyðandi undirbúningsmeðferð. Fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfinu var hafin strax eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna: 224 fengu vórikónazól og 241 fengu ítrakónazól. Miðgildi fyrir lengd fyrirbyggjandi meðferðar með rannsóknarlyfinu var 96 dagar fyrir vórikónazól og 68 dagar fyrir ítrakónazól í breytta þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla.

Í töflunni hér á eftir er árangur sýndur sem og aðrir aukaendapunktur:

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól N=224	Ítrakónazól N=241	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)	P-gildi
Árangur á degi 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**

Árangur á degi 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Lauk a.m.k. 100 dögum í fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfi	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Lifði til dags 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu meðan rannsóknarlyfið var notað	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Aðalendapunktur rannsóknarinnar

** Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu og p-gildum sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Gegnumbrotshlutfallið fyrir ífarandi sveppasýkingu til dags 180 og aðalendapunktur rannsóknarinnar, sem er árangur á degi 180, hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði annars vegar og á mergeyðandi undirbúningsmeðferð hins vegar, er sett fram í töflunni hér á eftir, í þessari röð:

Brátt kyrningahvítblæði

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól (N=98)	Ítrakónazól (N=109)	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)
Ífarandi gegnumbrots sveppasýkingar – dagur 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Árangur á degi 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

*** Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Mergeyðandi undirbúningsmeðferðir

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól (N=125)	Ítrakónazól (N=143)	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)
Ífarandi gegnumbrots sveppasýkingar – dagur 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Árangur á degi 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

*** Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Önnur fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu – verkun hjá sjúklingum með ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna með áður staðfestri eða grunaðri ífarandi sveppasýkingu

Vórikónazól var rannsakað sem önnur fyrirbyggjandi meðferð í opinni, fjölsetra rannsókn án samanburðar á fullorðnum með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, með áður staðfestri eða grunaðri ífarandi sveppasýkingu. Aðalendapunkturinn var hlutfallið fyrir staðfesta og grunaða ífarandi sveppasýkingu sem komu fram fyrsta árið eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Breytta þýðið sem ætlunin var að meðhöndla náði yfir 40 sjúklinga sem höfðu fengið ífarandi sveppasýkingu áður, þ.m.t. 31 með ýrumyglu (aspergillosis), 5 með hvítsveppasýki (e. candidiasis) og 4 með aðrar

ífarandi sveppasýkingar. Miðgildi fyrir lengd fyrirbyggjandi meðferðar með rannsóknarlyfinu var 95,5 dagar í breytta þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla.

Staðfestar eða grunaðar ífarandi sveppasýkingar komu fram hjá 7,5% (3/40) sjúklinga á fyrsta árinu eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, þ.m.t. ein candidasýking, ein af völdum scedosporiosis (báðar bakslag vegna fyrri ífarandi sveppasýkinga) og ein okmygla (e. zygomycosis). Lífunarhlutfallið á degi 180 var 80,0% (32/40) og 70,0% (28/40) eftir eitt ár.

Meðferðarlengd

Í klínískum rannsóknum fengu 705 sjúklingar voríkónazólmeðferð í meira en 12 vikur og 164 sjúklingar í meira en 6 mánuði.

Börn

Fimmtíu og þrír sjúklingar á aldrinum 2 til <18 ára voru meðhöndlaðir með voríkónazóli í tveimur framsýnum, opnum, fjölsetra, klínískum rannsóknum án samanburðar. Ein rannsókn tók til 31 sjúklings með hugsanlega, staðfesta eða líklega ífarandi aspergillus sveppasýkingu (IA), þar af höfðu 14 sjúklingar staðfesta eða líklega ífarandi aspergillus sveppasýkingu og voru teknir með í MITT virknigreiningarnar. Í seinni rannsókninni voru 22 sjúklingar með ífarandi hvítsveppasýkingar (candidiasis), þ.m.t. blóðsýkingu af völdum hvítsveppa (ICC) og hvítsveppasýkingu í vélinda (EC) sem kröfðust annaðhvort frum- eða björgunarmeðferðar, af þeim voru 17 teknir með í MITT virknigreiningarnar. Hjá sjúklingum með IA var heildarsvörunartíðni á heimsvísu 64,3% (9/14) í viku 6, heildarsvörunartíðni á heimsvísu var 40% (2/5) hjá sjúklingum 2 til <12 ára og 77,8% (7/9) hjá sjúklingum 12 til <18 ára. Hjá sjúklingum með ICC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 85,7% (6/7) og hjá sjúklingum með EC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 70% (7/10). Heildarsvörunartíðni (ICC og EC samanlagt) var 88,9% (8/9) fyrir 2 til <12 ára og 62,5% (5/8) fyrir 12 til <18 ára.

Klínískar rannsóknir, athuganir á QTc-bili

Til að meta áhrif á QTc-bil hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var gerð víxluð slembivalsrannsókn á stökum skammti með samanburði við lyfleysu og voru notaðir þrír skammtar af voríkónazóli og ketakónazóli til inntöku. Að meðaltali var hámarks lenging á QTc miðað við upphafsgildi eftir samanburð við lyfleysu 5,1 msek.; 4,8 msek. fyrir 1.200 mg skammt og 8,2 msek. fyrir 1.600 mg skammt og 7,0 msek. fyrir 800 mg skammt af ketakónazóli. Hjá engum úr hópi þátttakenda lengdist QTc um meira en ≥ 60 msek. miðað við upphafsgildi. Hjá engum mældist bilið lengra en 500 msek., sem er viðmiðunargildi fyrir það sem skiptir máli klínískt.

5.2 Lyfjahlvörf

Almenn lýsing

Lyfjahlvörf voríkónazóls hafa verið ákvörðuð í heilbrigðum einstaklingum, sérstökum hópum og sjúklingum. Sjúklingar sem eru í aukinni hættu að fá ýrummyglusýkingar (aðallega sjúklingar með illkynja æxli í eitlum eða blóðmyndandi vef) fengu 200 mg eða 300 mg í inntöku tvisvar sinnum á sólarhring í 14 sólarhringa og reyndust lyfjahlvörf þeirra sambærileg við lyfjahlvörf heilbrigðra einstaklinga hvað varðar hraða og áreiðanleika frásogs, uppsöfnun og hversu ólínuleg þau eru.

Lyfjahlvörf voríkónazóls eru ólínuleg vegna mettunar á umbrotum. Útsetning jókst hlutfallslega meira en sem nam skammtaaukningunni. Það er áætlað að aukning á skammti til inntöku úr 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring leiði að meðaltali til 2,5 faldrar aukningar á útsetningu (AUC τ). Með 200 mg viðhaldsskammti til inntöku (eða 100 mg fyrir sjúklinga sem vega minna en 40 kg) fæst svipuð útsetning fyrir voríkónazóli og með 3 mg/kg, gefið í bláæð. Með 300 mg viðhaldsskammti til inntöku (eða 150 mg fyrir sjúklinga sem vega minna en 40 kg) fæst svipuð útsetning fyrir voríkónazóli og með 4 mg/kg, gefið í bláæð. Stöðug plasmabættni næst á innan við 24 klukkustundum þegar ráðlagðir hleðsluskammtar eru gefnir annaðhvort til inntöku eða í æð. Ef hleðsluskammtur er ekki gefinn valda endurteknir skammtar gefnir tvisvar sinnum á sólarhring uppsöfnun og stöðug plasmabættni voríkónazóls næst hjá meirihluta sjúklinga á sjötta degi.

Frásög

Vórikónazól frásogast hratt og nær algerlega eftir inntöku, hámarksþéttni í plasma ($C_{\max}$) næst 1-2 klst. eftir töku. Aðgengi vórikónazóls eftir inntöku er áætlað um það bil 96%. Þegar endurteknir skammtar vórikónazóls eru teknir samtímis fiturikri fæðu minnkar $C_{\max}$ um 34% og AUC_{τ} um 24%. Breytingar á sýrustigi maga hafa ekki áhrif á frásog vórikónazóls.

Dreifing

Við stöðuga plasmabéttni er dreifingarrúmmál vórikónazóls áætlað 4,6 l/kg, sem bendir til mikillar dreifingar til vefja. Próteinbinding í plasma er áætluð 58%. Sýni úr heila- og mænuvökva 8 sjúklinga sem fengu vórikónazól þegar önnur meðferð brást (compassionate programme) sýndu mælanlegt magn vórikónazóls hjá öllum sjúklingum.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að vórikónazól er umbrotið af cytókróm P450 lifrarísóensímum, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Mismunur á lyfjahvörfum vórikónazól á milli einstaklinga er mikill.

Rannsóknir *in vivo* benda til þess að CYP2C19 sé mikilvægt ensím í umbroti vórikónazóls. Þetta ensím er erfðafræðilega fjölbreytt t.d. má búast við því að umbrot sé lítið hjá 15-20 % asiúbúa (slakir umbrjótar (*poor metabolisers*)). Hjá hvítum mönnum og svörtum er algengi slakra umbrjóta hinsvegar 3-5%. Rannsóknir á heilbrigðum einstaklingum, hvítum og japönskum hafa sýnt fram á að hjá slökum umbrjótum er vórikónazól útsetning (AUC_{τ}) að meðaltali fjórfalt hærri en hjá arfhreinum einstaklingum þar sem umbrot er mikið (extensive metabolisers). Hjá arfblendnum einstaklingum þar sem umbrot eru mikil er útsetning vórikónazóls að meðaltali tvöfalt meiri en hjá þeim sem eru arfhreinir og með mikil umbrot.

Aðalumbrotsefni vórikónazóls er N-oxíð, sem er um 72% af geislamerktum umbrotsefnum í plasma. Þetta umbrotsefni hefur mjög litla virkni gegn sveppum og á því ekki þátt í heildarverkun vórikónazóls.

Brotthvarf

Vórikónazól er skilið út með umbrotum í lifur og minna en 2% af skammti skilst út óbreytt í þvagi.

Eftir gjöf geislamerks skammts vórikónazóls fundust um það bil 80% af geislavirkninni í þvagi eftir endurtekna gjöf í æð og um það bil 83% eftir inntöku endurtekinna skammta. Meirihluti (>94%) af geislamerktum skammti skilst út á fyrstu 96 klukkustundunum eftir gjöf hvort heldur sem er eftir inntöku eða inndælingu í æð.

Lokahelmingunartími vórikónazóls er háður skammti og er u.þ.b. 6 klst. eftir gjöf 200 mg skammts (til inntöku). Vegna þess að lyfjahvörf eru ekki línuleg, skýrir endanlegur helmingunartími hvorki uppsöfnun né brotthvarf vórikónazóls.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum sjúklinga

Kyn

Rannsókn á endurteknum skömmtum til inntöku sýndi að hjá heilbrigðum ungum konum var $C_{\max}$ 83% hærra og AUC_{τ} 113% hærra en hjá heilbrigðum ungum körlum (18-45 ára). Sama rannsókn sýndi engan marktækan mun á $C_{\max}$ og AUC_{τ} hjá heilbrigðum eldri körlum og heilbrigðum eldri konum (≥ 65 ára).

Í klínískum rannsóknum var skömmtum ekki breytt eftir kyni. Öryggi og plasmabéttni er sú sama hjá konum og körlum og því ekki talin ástæða til að breyta skömmtum eftir kyni.

Aldraðir

Rannsókn á endurteknum skömmtum til inntöku sýndi að C_{max} er 61% hærra og AUC_t er 86% hærra hjá heilbrigðum eldri körlum (65 ára og eldri) en hjá heilbrigðum ungum körlum (18-45 ára). Enginn marktækur munur var hins vegar á C_{max} og AUC_t hjá heilbrigðum eldri konum (≥ 65 ára) og hjá ungum heilbrigðum konum (18-45 ára).

Í meðferðarrannsóknum var skömmtum ekki breytt með tilliti til aldurs. Fylgni milli plasmabéttni og aldurs kom fram. Öryggi voríkónazóls var hliðstætt hjá eldri og yngri sjúklingum og því ekki talin þörf á að breyta skömmtum fyrir þá eldri (sjá kafla 4.2).

Börn

Ráðlagðir skammtar handa börnum og unglingum eru byggðir á greiningu á niðurstöðum úr rannsóknum á lyfjahvörfum hjá 112 ónæmisbældum sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára og 26 ónæmisbældum sjúklingum á aldrinum 12 til <17 ára. Í 3 rannsóknum á lyfjahvörfum hjá börnum var lagt mat á endurtekna 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg skammta í bláæð tvisvar sinnum á sólarhring og endurtekna 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg skammta til inntöku (mixtúrukyni) tvisvar á sólarhring. Í einni rannsókn á lyfjahvörfum hjá unglingum var lagt mat á 6 mg/kg hleðsluskammta í bláæð tvisvar á sólarhring á 1. degi sem fylgt var eftir með 4 mg/kg skammti í bláæð tvisvar á sólarhring og 300 mg töflum til inntöku tvisvar á sólarhring. Meiri einstaklingsbreytileiki sást hjá börnum en hjá fullorðnum.

Samanburður á upplýsingum um lyfjahvörf hjá börnum og fullorðnum benti til þess að ætluð heildarútsetning (AUC_t) hjá börnum eftir gjöf 9 mg/kg hleðsluskammts í bláæð væri sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 6 mg/kg hleðsluskammt í bláæð. Ætluð heildarútsetning hjá börnum eftir 4 og 8 mg/kg viðhaldsskammt í bláæð tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 3 og 4 mg/kg skammt í bláæð tvisvar á sólarhring, í þeirri röð. Ætluð heildarútsetning hjá börnum eftir 9 mg/kg (að hámarki 350 mg) viðhaldsskammt til inntöku tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 200 mg skammt til inntöku tvisvar á sólarhring. 8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu voríkónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Stærri viðhaldsskammtar í bláæð hjá börnum en fullorðnum endurspegla meiri úthreinsunargetu hjá börnum vegna hærra hlutfalls lifrarmassa af líkamsþyngd. Hinsvegar getur aðgengi eftir inntöku verið takmarkað hjá börnum með vanfrásog og mjög litla líkamsþyngd miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með gjöf voríkónazóls innrennslislyfs.

Hjá meirihluta unglunga var útsetning voríkónazóls sambærileg við það sem sást hjá fullorðnum við sömu skammtastærðir. Hjá sumum yngri og léttari unglingum sást hins vegar minni útsetning voríkónazóls en hjá fullorðnum. Líklegt er að umbrot voríkónazóls hjá þessum einstaklingum séu líkari því sem sjást hjá börnum en hjá fullorðnum. Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum ættu 12 til 14 ára unglingar sem vega minna en 50 kg að fá sömu skammta og börn (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ein rannsókn þar sem einstakur skammtur (200 mg) til inntöku var gefinn sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga (kreatínín úthreinsun 41-60 ml/mín.) til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <20 ml/mín.) sýndi að skert nýrnastarfsemi hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf voríkónazóls. Próteinbinding í plasma var svipuð þrátt fyrir mismikla nýrnabilun. (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Eftir inntöku eins skammts (200 mg) reyndist AUC 233% hærra hjá einstaklingum með væga til í meðallagi alvarlega skorpulífur (Child-Pugh A og B) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrastarfsemi. Skert lifrastarfsemi hafði ekki áhrif á próteinbindingu voríkónazóls.

Í rannsókn þar sem endurteknir skammtar til inntöku voru gefnir, var AUC_t svipað hjá einstaklingum með í meðallagi alvarlega skorpulífur (Child-Pugh B) sem fengu 100 mg viðhaldsskammt tvisvar sinnum á sólarhring og hjá einstaklingum með eðlilega lifrastarfsemi sem fengu 200 mg tvisvar

sinnu á sólarhring. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um lyfjahvörf vórikónazóls hjá sjúklingum með alvarlega skorpulífur (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eituráhrifum vórikónazóls við endurtekna skammta sýndu að lífrin er marklíffæri. Eituráhrif á lifur urðu við svipaða plasmabéttni og verður hjá mönnum við venjulega skammta, það sama á við um notkun annarra sveppalyfja. Smávægileg breyting í nýrnaheittum kom fram hjá rottum, músum og hundum þegar vórikónazól var notað. Hefðbundnar rannsóknir varðandi öryggi, eituráhrif á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif, sýndi ekki fram á sérstaka hættu hjá mönnum.

Í æxlunarrannsóknum kom í ljós að vórikónazól veldur vansköpun hjá rottum og eituráhrifum á fösturvísi hjá kaninum við svipaða þéttni og verður hjá mönnum við venjulega skammta. Í fyrir- og eftirburðarrannsókn sem var gerð á rottum þar sem útsetning var lægri en hjá mönnum við venjulega skammta, varð meðgangur og fæðing lengri og gotið varð erfitt hjá þeim en það leiddi til dauða móður og aukningar á burðarmálsdauða. Þessi áhrif á fæðingu fara hugsanlega eftir tegundasértækum verkunarhætti, sem felur í sér lækkun á östradíóli og eru í samræmi við það sem sést hefur eftir gjöf annarra azól sveppalyfja. Gjöf vórikónazóls olli engri skerðingu á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum við útsetningu svipaða þeirri sem næst með lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

Töflukjarni:

Mjólkursykureinhýdrat,
förgelatínuræð sterkja,
króskarmellósa natríum,
póvíðón,
magnesiumsterat.

Filmuhúð:

Hýprómellósa,
Títantvíoxíð (E171),
mjólkursykureinhýdrat,
þríasetín.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engar sérstakar varúðarreglur um geymslu gilda fyrir þetta lyf.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnur í öskjum með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða stakskammta PVC/álþynnur í pakkningastærðum með 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 or 100x1 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. maí 2013
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

- Öryggiskort sjúklings fyrir ljóseiturhrif og flöguþekjukrabbamein:
 - Minnir sjúklinga á hættuna á ljóseiturhrifum og flöguþekjukrabbameini í húð meðan á meðferð með vórikónazóli stendur.
 - Minnir sjúklinga á það hvenær og hvernig þeir eigi að tilkynna viðkomandi einkenni um ljóseiturhrif og húðkrabbamein.
 - Minnir sjúklinga á að gera ráðstafanir til að lágmarka hættuna á húðviðbrögðum og flöguþekjukrabbameini í húð (með því að forðast beint sólarljós, nota sólarvörn og klæðast hlífðarfatnaði) meðan á meðferð með vórikónazóli stendur og láta heilbrigðisstarfsfólk vita ef þeir finna fyrir óeðlilegum einkennum í húð sem skipta máli.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Þynnupakkningar fyrir 50 mg filmuhúðaðar töflur - Pakkning með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 töflum.

1. HEITI LYFS

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur
10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
10x1 filmuhúðaðar töflur
14x1 filmuhúðaðar töflur
28x1 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðaðar töflur
100x1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voriconazole Accord #50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur (Álþynnur 50 mg filmhúðaðar töflur (allar pakkningastærðir)).****1. HEITI LYFS**

Voriconazole Accord 50 mg filmhúðaðar töflur
vórikónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (Þynnupakkningar fyrir 200 mg filmuhúðaðar töflur - Pakkning með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 töflum)

1. HEITI LYFS

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur
10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
10x1 filmuhúðaðar töflur
14x1 filmuhúðaðar töflur
28x1 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðaðar töflur
100x1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voriconazole Accord #200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynna (Álþynnur 200 mg filmuhúðaðar töflur (allar pakkningastærðir)).****1. HEITI LYFS**

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur vórikónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Voriconazole Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Voriconazole Accord
3. Hvernig nota á Voriconazole Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Voriconazole Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Voriconazole Accord og við hverju það er notað

Voriconazole Accord inniheldur virka efnið vórikónazól. Voriconazole Accord er sveppalyf. Það verkar með því að drepa eða stöðva vöxt sveppa sem valda sýkingum.

Það er notað til meðferðar hjá sjúklingum (fullorðnum og börnum eldri en 2 ára) gegn:

- ífarandi Aspergillus sveppasýkingum (gerð sveppasýkinga af völdum *Aspergillus*),
- candidasýkingu í blóði (önnur gerð sveppasýkinga af völdum *Candida* tegunda) hjá sjúklingum með óeðlilega lágan hvítfrumna fjölda.
- alvarlegum ífarandi candidasýkingum sem eru flúkónazólónæmar (önnur gerð sveppalyfja).
- alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* tegundum eða *Fusarium* tegundum (tvær sveppategundir).

Voriconazole Accord er ætlað sjúklingum með versnandi, mögulega lífshættulegar sveppasýkingar.

Fyrirbyggjandi gegn sveppasýkingum hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem fengið hafa beinmergsígræðslu.

Þetta lyf á eingöngu að nota undir eftirliti læknis.

2. Áður en byrjað er að nota Voriconazole Accord

Ekki má nota Voriconazole Accord

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir vórikónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Mjög mikilvægt er að láta lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Einnig þau sem fást án lyfseðils og náttúrulyf.

Lyf á eftirfarandi lista má ekki taka meðan á meðferð með Voriconazole Accord stendur:

- Terfenadín (notað við ofnæmi)
- Astemizól (notað við ofnæmi)
- Cisapríð (notað við meltingartruflunum)
- Pímósíð (til meðferðar á geðsjúkdómum)
- Kínídín (notað við óreglulegum hjartslætti)
- Ivabradín (notað við einkennum langvinnrar hjartabilunar)
- Rifampicín (notað við berklum)
- Efavírenz (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum einu sinni á sólarhring
- Karbamazepín (notað við flogum)
- Fenóbarbital (notað við alvarlegu svefnleysi og flogum)
- Korndrjónaalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín; notað við mígreni)
- Sírólímús (notað af líffæraþegum)
- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum tvisvar á sólarhring
- Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St John's Wort) (náttúrulyf)
- Naloxegól (notað við hægðatregðu af völdum verkjalyfja, svokallaðra ópíóíða (t.d. morfín, oxýkódon, fentanýl, tramadól, kódeín))
- Tolvaptan (notað til meðferðar við blóðnatríumlækkun (lág gildi natríums í blóði) eða til að hægja á skerðingu nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með blöðrunýrnasjúkdóm)
- Lúrasídón (notað við þunglyndi)
- Finerenón (notað við langvinnum nýrnasjúkdómi)
- Eplerenón (notað við vandamálum í hjarta og/eða æðum)
- Vokloproín (notað við ónæmiskvillum)
- Venetoclax (til meðferðar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði - CCL)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Voriconazole Accord er notað ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum azólum.
- um er að ræða virkan eða fyrri lifrarsjúkdóm. Ef um lifrarsjúkdóm er að ræða ætti lækinn að ávísar lægri skammti af Voriconazole Accord. Lækinn ætti einnig að fylgjast með lifrarstarfseminni á meðan Voriconazole Accord meðferð stendur með því að taka blóðprufur.
- fram hefur komið hjartavöðvakvilli, óreglulegur hjartsláttur, hægsláttur eða frávik á hjartarafriti (ECG), svokölluð lenging á QT-bili

Forðast skal allt sólarljós og sól meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sólin skín á og nota sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF) þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar. Næmið getur aukist enn frekar vegna annarra lyfja sem gera húðina viðkvæma fyrir sólarljósi, til dæmis metótrexats. Þessar varúðarreglur gilda einnig fyrir börn.

Meðan á Voriconazole Accord meðferð stendur:

- segið læknum strax frá því ef fram koma
 - sólbruni
 - alvarleg húðútbrot eða húðblöðrur.
 - beinverkir

Ef fram koma húðsjúkdómar sem lýst er hér að ofan kann lækinn að vísa á húðlækni sem gæti ákveðið að þörf sé á reglulegum heimsóknum að loknu viðtali. Einhverjar en litlar líkur eru á því að húðkrabbamein þróist í kjölfar langtímanotkunar á Voriconazole Accord.

Ef fram koma einkenni um skerta starfsemi nýrnahettubarkar þar sem nýrnahettur framleiða ekki nægilegt magn sumra sterahormóna eins og kortisól sem geta leitt til einkenna eins og: langvinn eða langvarandi þreyta, vöðvaþróttleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, kviðverkur, skaltu láta lækinn vita.

Láttu lækinn þinn vita ef þú færð einkenni Cushing-heilkennis þar sem líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu kortisóli, þessi einkenni geta meðal annars verið: þyngdaraukning, fitusöfnun milli

herðablaða, kringlótt andlit, dökkun húðar á maga, lærum, brjóstum og handleggjum, þynning húðar, mar af litlu tilefni, hár blóðsykur, óhóflegur hárvöxtur eða óhófleg svitamyndun.

Læknirinn ætti að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með því að taka blóðprufur.

Börn og unglingar

Voriconazole Accord á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Voriconazole Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fást án lyfseðils.

Sum lyf, tekin á sama tíma og Voriconazole Accord, geta haft áhrif á verkun Voriconazole Accord og Voriconazole Accord getur haft áhrif á verkun þeirra.

Látið lækninn vita ef notað er eftirtalið lyf, þar sem forðast skal samtímis meðferð með Voriconazole Accord ef mögulegt er:

- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Glasdegib (notað við krabbameini) – ef þú þarft að nota bæði lyfin mun læknirinn fylgjast oft með hjartslætti þínum.

Látið lækninn vita ef notuð eru einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem forðast skal samtímis meðferð með Voriconazole Accord ef mögulegt er, og breyta getur þurft vórikónazól skömmtum:

- Rífabútín (notað við berklum). Ef rífabútín er notað þarf að fylgjast með blóðgildum og aukaverkunum rífabútíns.
- Fenýtóín (notað við flogaveiki). Ef fenýtóín er notað þarf að fylgjast með blóðþéttni fenýtóíns á meðan meðferð með Voriconazole Accord stendur og breyta getur þurft skammti.

Látið lækninn vita ef verið er að nota einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem það gæti þurft að breyta skömmtum eða hafa eftirlit til að ganga úr skugga um að lyfin og/eða Voriconazole Accord virki enn:

- Warfarín og önnur segavarnarlyf (t.d. fenóprókúmon, asenókúmaról; notað til að hægja á storknun blóðs)
- Cíklósporín (notað af líffæraþegum)
- Takrólimus (notað af líffæraþegum)
- Súlfonylúreasambönd (t.d. tolbutamíð, glipisíð og glýbúríð) (notuð við sykursýki)
- Statín (t.d. atorvastatín, simvastatín) (notað til að lækka kólesteról)
- Benzódíazepín (t.d. midazolám, tríazolám) (notað við alvarlegu svefnleysi og streitu)
- Ómeprazól (notað við magasári)
- Getnaðarvarnarlyf til inntöku (ef þú tekur Voriconazole Accord um leið og þú tekur getnaðarvarnarlyf, geta aukaverkanir eins og ógleði og tíðatruflanir komið fram)
- Vinka alkalóíðar (vincristine, vinblastine) (notaðir við krabbameini)
- Týróskínáasa hemlar (t.d. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (notaðir við krabbameini)
- Tretinóín (notað við hvítblæði)
- Indínavír og aðrir HIV-próteasahemlar (notaðir við HIV-smiti)
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (t.d. efavírenz, delavirdín, nevirapín) (notaðir við HIV-smiti) (suma skammta af efavírens er EKKI hægt að taka á sama tíma og Voriconazole Accord)
- Metadón (til meðferðar á heróínfíkn)
- Alfentaníl og fentanýl og aðrir stuttverkandi ópíóíðar, s.s. súfentaníl (verkjalyf notuð í skurðaðgerðum)
- Oxýcódón og aðrir langverkandi ópíóíðar, s.s. hýdrócódón (notað við miðlungsmiklum og miklum verkjum)
- Bólguþæðandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen, díklófenak) (notað til meðferðar á verkjum og bólgu)

- Flúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- Everólimus (notað við langt gengnu nýrnakrabbameini og hjá sjúklingum með ígrætt líffæri)
- Letermovír (notað til að koma í veg fyrir stórfrumuveirusjúkdóm eftir beinmergsígræðslu)
- Ivacaftor (notað við slímseigjusjúkdómi)
- Flúkloxacillín (sýklalyf notað gegn bakteríusýkingum)

Meðganga og brjóstagið

Voriconazole Accord á ekki að nota á meðgöngu nema lækinn hafi ráðlagt það. Konur á barneignaaldri ættu að nota örugga getnaðarvörn. Hafið strax samband við lækni ef þungun verður meðan á Voriconazole Accord meðferð stendur.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Voriconazole Accord getur valdið þokusýn eða óþægilegri viðkvæmni fyrir birtu, ef þessara einkenna verður vart á hvorki að aka né stjórna vélum og hafa samband við lækni.

Voriconazole Accord inniheldur mjólkursykur

Voriconazole Accord töflur innihalda mjólkursykur. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sykrum skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur lyfið.

Voriconazole Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 50 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 200 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Voriconazole Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Lækinn mun ákveða skammtinn út frá þyngd þinni og tegund sýkingar.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna (þar með taldir aldraðir) er eftirfarandi:

	Töflur	
	Sjúklingar 40 kg eða þyngri	Sjúklingar léttari en 40 kg
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	400 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.	200 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef svörun sjúklings er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lækinn getur minnkað skammta ef þú ert með væga til miðlungsmikla skorpulífur.

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagðir skammtar fyrir börn og unglinga eru sem hér segir:

	Töflur	
	Börn á aldrinum 2 til innan við 12 ára og unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vega minna en 50 kg	Unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vega 50 kg eða meira og allir unglingar eldri en 14 ára
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	Meðferð verður hafin með innrennsli	400 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarks-skammtur 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Læknirinn gæti aukið eða minnkað daglega skammta eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni.

- Börn sem geta gleypst töflur mega fá töflur.

Töflurnar á að taka að minnsta kosti klukkustund fyrir máltíð eða klukkustund eftir máltíð. Töflurnar á að gleypa heilar og drekka vatn með.

Ef þú eða barnið þitt tekur Voriconazole Accord fyrirbyggjandi gegn sveppasýkingum getur verið að læknirinn stöðvi gjöf á Voriconazole Accord ef aukaverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram hjá þér eða barninu.

Ef notaður er stærri skammtur Voriconazole Accord en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur hefur verið tekinn (eða ef einhver annar tekur töflurnar inn) á strax að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku og hafa Voriconazole Accord pakkinguna meðferðis. Ef of mikið hefur verið tekið af Voriconazole Accord getur komið fram óeðlilegt óþol fyrir ljósi.

Ef gleymist að taka Voriconazole Accord

Mikilvægt er að taka Voriconazole Accord töflurnar reglulega og alltaf á sama tíma á hverjum degi. Ef skammtur gleymist á að taka þann næsta á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Voriconazole Accord

Sýnt hefur verið fram á að virkni lyfsins getur aukist verulega ef það er alltaf tekið á sama tíma. Þess vegna er mikilvægt að halda áfram að taka Voriconazole Accord á réttan hátt eins og sagt er hér að ofan, nema því aðeins að læknirinn hafi ráðlagt að hætta töku lyfsins.

Halda skal áfram að taka Voriconazole Accord þar til læknirinn segir þér að hætta töku lyfsins. Ekki má hætta meðferð of snemma því ekki er víst að búið sé að ráða bót á sýkingunni. Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi eða erfiðar sýkingar geta þurft langtímameðferð til að koma í veg fyrir að sýkingin taki sig upp að nýju.

Þegar læknirinn stöðvar meðferð með Voriconazole Accord á sjúklingurinn ekki að verða fyrir neinum áhrifum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar og tímabundnar. Sumar geta þó verið alvarlegar og þarfnast læknismeðferðar.

Alvarlegar aukaverkanir – Hætta skal notkun Voriconazole Accord og leita tafarlaust til læknis

- Útbrot
- Gula, breytingar á blóðprófum á lifrarstarfsemi
- Brisbólga

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Sjóntruflanir (sjónbreytingar, þ.m.t. þokusýn, breytingar á litasjón, óeðlilegt óþol fyrir ljósi, litblinda, augnröskun, baugasýn, náttblinda, sveiflusýn, neistar fyrir augum, árusýn, minnkuð sjónskerpa, birtusýn, tap á hluta af venjulegu sjónsviði, blettir fyrir augum)
- Hiti
- Útbrot
- Ógleði, uppköst, niðurgangur
- Höfuðverkur
- Bólga á útlimum
- Kviðverkir
- Öndunarerfiðleikar
- Hækkun lifrarsím

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Bólga í ennis- og kinnholum, erting og bólga í meltingarvegi, kuldahrollur, slappleiki
- Lítið magn, stundum hættulega lítið magn, sumra tegunda rauðra (stundum ónæmistengt) og/eða hvítra blóðkorna (stundum með hita), lítið magn frumna sem nefnast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna
- Lágur blóðsykur, lágt blóðkalíum, lítið magn natríums í blóði
- Kvíði, þunglyndi, ringlun, uppnám, svefnleysi, ofskynjanir
- Krampar, skjálfti eða ósjálfráðar vöðvahreyfingar, náladofi eða óeðlileg tilfinning í húð, aukin vöðvaspenna, syfja, sundl
- Blæðing í auga
- Hjartsláttartruflanir, þ. á m. mjög hraður hjartsláttur, mjög hægur hjartsláttur, yfirlið, lágur blóðþrýstingur, æðabólga (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bráðir öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, bólga í andliti (munni, vörum og í kringum augun), vöðvasöfnun í lungum
- Gula, lifrabólga og lifrarskaði
- Húðútbrot sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og húðflögnunar sem einkennist af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem þakið er bólum sem renna saman, húðroði
- Kláði
- Hármisir
- Bakverkur
- Nýrnabilun, blóð í þvagi, breytingar á prófum á nýrnastarfsemi
- Sólbruni eða alvarleg viðbrögð húðar sem ljós eða sólarljós hefur skinið á
- Húðkrabbamein

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Inflúensulík einkenni, erting og bólga í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi sem veldur niðurgangi sem tengist sýklalyfjanotkun, bólga í vessaðum
- Lífhimnubólga
- Stækkaðir eitlar (stundum sársaukafullt), beinmergsbilun, fjölgun rauðkyrninga

- Minnkuð starfsemi nýrnahefðu, of lítill virkni skjaldkirtils
- Truflanir á heilastarfsemi, Parkinson-lík einkenni, taugaskemmd sem veldur dofa, verk, fiðringi eða sviða í höndum og fótum
- Vandamál við jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í heila
- Tvisýni, alvarlegt ástand á auga, þ.m.t.:verkur og bólga í augum og augnlokum, ósjálfráð hreyfing augna, óeðlileg augnhreyfing, skemmd á sjóntaug sem leiðir til sjónskerðingar, bólga í sjóntaugardoppu
- Minnkað snertiskyn
- Bragðskynstruflanir
- Heyrnarskerðing, eyrnasuð, svimi
- Bólga í tilteknum innri líffærum - brisi og skeifugörn, þrútin og bólgin tunga
- Stækkuð lifur, lifrabíllun, sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar
- Liðbólga, bólga í æðum undir húðinni (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bólga í nýrum, prótein í þvagi, nýrnaskemmdir
- Mjög hraður hjartsláttur eða óreglulegur hjartsláttur, stundum með óreglulegum rafboðum
- Frávik á hjartarafriti
- Hækkað kólesteról í blóði, aukið þvagefni í blóði
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. lífshættulegt ástand í húð sem veldur sársaukafullum blöðrum og sárum í húð og slímhúðum, sérstaklega í munni, bólga í húð, ofsakláði, roði og erting í húð, rauð eða fjóluþál mislitun húðar sem kann að orsakast af litlum fjölda blóðflagna, exem
- Aukaverkanir á innrennslisstað
- Ofnæmisviðbrögð eða óeðlilega mikil ónæmissvörun
- Bólga í vef sem umlykur bein

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Ofvirkur skjaldkirtill.
- Hnignun heilastarfsemi sem er alvarlegur fylgikvilli lifrarsjúkdóms
- Tap á stærstum hluta trefja í sjóntaug, ósjálfráðar augnhreyfingar.
- Ljósnaemi með blöðrum
- Kvilli þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á hluta úttaugakerfisins
- Takttruflanir í hjarta eða leiðnitruflanir (stundum lífshættulegar)
- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- Röskun á blóðstorkukerfinu
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. skyndileg bólga (bjúgur) í leðurhúð, undirhúð, slímhúð og vefjum undir slímhúð, kláði eða eymsli í flekkjum af þykkri, rauðri húð með húðflögum með silfuráferð, erting í húð og slímhúð, lífshættulegt ástand í húð sem veldur því að stór hluti húðþekjunnar, ysta lags húðarinnar, losnar frá undirliggjandi húðlögum
- Litlir, þurrir, flagnandi blettir í húð sem stundum eru þykkir með toppum eða „hornum“

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- Freknur eða litaðir blettir

Aðrar alvarlegar aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt, en ætti að tilkynna lækni um umsvifalaust:

- Rauðir, hreistraðir flekkir eða hringlaga húðskemmdir sem kunna að vera einkenni sjálfsofnæmissjúkdóms sem kallast helluroði í húð

Þar sem Voriconazole Accord getur haft áhrif á lifur og nýru, á lækinn að fylgjast með lifur- og nýrnastarfsemi með blóðrannsóknunum. Leitið ráða hjá lækni ef þú finnur fyrir magaverkjum eða breytingum á hægðum.

Tilkynnt hefur verið um húðkrabbamein hjá sjúklingum á langtíma meðferð með Voriconazole Accord.

Sólbruni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á kom oftast fram hjá börnum. Ef þú eða barnið þitt þróið húðkvilla kann lækinn þinn að vísa þér til húðsjúkdómalæknis sem, eftir viðtal, kann að ákveða að reglulegt eftirlit sé mikilvægt fyrir þig eða barnið þitt.

Einnig kom hækkun á lifrarensímum oftar fram hjá börnum.

Ef einhverjar þessara aukaverkana hverfa ekki eða eru til óþæginda, skaltu hafa samband við lækinn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).* Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Voriconazole Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymslu þessa lyfs.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Voriconazole Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er voríkonazól
Hver tafla inniheldur annaðhvort 50 mg voríkonazól (Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur) eða 200 mg voríkonazól (Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur).
- Önnur innihaldsefni eru mjólkursykureinhýdrat, forgelatíneruð sterkja, króskarmellósa natríum, póvídon og magnesíumsterat sem mynda töflukjarnann og hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), mjólkursykureinhýdrat og þríasetín sem mynda filmuhúðina (sjá kafla 2, Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur eða Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur innihalda mjólkursykur (laktósa) og natríum).

Lýsing á útliti Voriconazole Accord og pakkningastærðir

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 7,0 mm í þvermál, þrykktar með 'V50' á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

Voriconazole Accord 200 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, sporöskjulagaðar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 15,6 mm að lengd og 7,8 mm á breidd, þrykktar með 'V200' á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

Voriconazole Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur og 200 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningu með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 og 100 töflum eða eða stakskammta PVC/álþynnum í pakkningastærðum með 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 or 100x1 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Spánn

Framleiðandi

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

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.