

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση  
Κάθε δισκίο περιέχει 63 mg λακτόζης (μονοϋδρική).

Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση  
Κάθε δισκίο περιέχει 251 mg λακτόζης (μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Βορικοναζόλη Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 7,0 mm, με χαραγμένη την ένδειξη “V50” στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη.

Βορικοναζόλη Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με μήκος περίπου 15,6 mm και πλάτος 7,8 mm, με χαραγμένη την ένδειξη “V200” στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Voriconazole Accord, είναι μια τριαζόλη, ένας αντιμυκητιασικός παράγοντας ευρέως φάσματος και ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω στις ακόλουθες λοιμώξεις:

Θεραπεία της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης.

Θεραπεία της καντινταιμίας σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Θεραπεία σοβαρών εν τω βάθει, ανθεκτικών στην φλουκοναζόλη, λοιμώξεων από *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της *C. krusei*).

Θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων που προκαλούνται από είδη *Scedosporium* και *Fusarium*.

Το Voriconazole Accord πρέπει να χορηγείται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με εξελισσόμενες, πιθανώς επαπειλούσες τη ζωή λοιμώξεις.

Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις σε υψηλού κινδύνου λήπτες αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία πρέπει να παρακολουθούνται και να αποκαθίστανται, εάν είναι απαραίτητο, πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βορικοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η βορικοναζόλη μπορεί επίσης να είναι διαθέσιμη ως κόνις για διάλυμα προς έγχυση, κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση και κόνις για πόσιμο εναιώρημα, ωστόσο όχι με αυτή την εμπορική ονομασία.

### Θεραπεία

#### *Ενήλικες*

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με την κατάλληλη δόση εφόδου είτε ενδοφλεβίως είτε με χορήγηση βορικοναζόλης από το στόματος, για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις στο πλάσμα την πρώτη ημέρα, παραπλήσιες αυτών στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεδομένης της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση (96 % - βλέπε παράγραφο 5.2), η μετάβαση από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση είναι αποδεκτή όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για τη συνιστώμενη δοσολογία:

	Ενδοφλέβια	Από του στόματος	
		Ασθενείς 40 kg και άνω*	Ασθενείς κάτω των 40 kg*
<b>Δοσολογικό σχήμα εφόδου (εντός των πρώτων 24 ωρών)</b>	6 mg/kg κάθε 12 ώρες	400 mg κάθε 12 ώρες	200 mg κάθε 12 ώρες
<b>Δόση συντήρησης (μετά τις πρώτες 24 ώρες)</b>	4 mg/kg δύο φορές ημερησίως	200 mg δύο φορές ημερησίως	100 mg δύο φορές ημερησίως

\*Αυτό επίσης ισχύει για ασθενείς ηλικίας 15 ετών και μεγαλύτερους.

#### Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη, εξαρτώμενη από την κλινική και μυκητολογική ανταπόκριση του ασθενούς. Για τη μακροχρόνια έκθεση στη βορικοναζόλη για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Προσαρμογή δόσης (Ενήλικες)

Στην περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί μέχρι 300 mg δύο φορές ημερησίως στην από του στόματος χορήγηση. Σε ασθενείς κάτω των 40 kg, η από του στόματος χορηγούμενη δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 150 mg δύο φορές ημερησίως.

Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία σε μία υψηλότερη δόση, μειώστε την από του στόματος δόση κατά 50 mg σταδιακά μέχρι τη δόση συντήρησης των 200 mg δύο φορές την ημέρα (ή 100 mg δύο φορές την ημέρα για ασθενείς κάτω των 40 kg).

Σε περίπτωση χρήσης ως προφύλαξη, ανατρέξτε παρακάτω.

*Παιδιά (2 έως < 12 ετών) και νεαροί έφηβοι με χαμηλό σωματικό βάρος (12 έως 14 ετών και < 50 kg)*

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την παιδιατρική δοσολογία, καθώς αυτοί οι νεαροί έφηβοι μπορεί να μεταβολίζουν τη βορικοναζόλη με τρόπο που μοιάζει περισσότερο με αυτόν των παιδιών παρά με των ενηλίκων.

Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα είναι ως ακολούθως:

	<b>Ενδοφλέβια</b>	<b>Από του στόματος</b>
<b>Δοσολογικό σχήμα εφόδου (εντός των πρώτων 24 ωρών)</b>	9 mg/kg κάθε 12 ώρες	Δεν συνιστάται
<b>Δόση συντήρησης (μετά τις πρώτες 24 ώρες)</b>	8 mg/kg δύο φορές ημερησίως	9 mg/kg δύο φορές ημερησίως (μία μέγιστη δόση των 350 mg δύο φορές ημερησίως)

Σημείωση: Βασισμένη σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 112 ανοσοκατασταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 26 ανοσοκατασταλμένους εφήβους ηλικίας 12 έως <17 ετών.

Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται με το ενδοφλέβιο σχήμα και το από του στόματος σχήμα θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά την ύπαρξη σημαντικής κλινικής βελτίωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μία ενδοφλέβια δόση των 8 mg/kg θα οδηγήσει σε έκθεση στη βορικοναζόλη περίπου 2 φορές υψηλότερη από μία από του στόματος δόση των 9 mg/kg.

Οι παραπάνω από του στόματος δοσολογικές συστάσεις για παιδιά βασίζονται σε μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε βορικοναζόλη ως κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα και των δισκίων δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό. Έχοντας υπόψη τον υποθετικά περιορισμένο χρόνο διέλευσης από το γαστρεντερικό σωλήνα σε παιδιατρικούς ασθενείς, η απορρόφηση των δισκίων ενδέχεται να είναι διαφορετική σε παιδιατρικούς συγκρινόμενη με ενήλικες ασθενείς. Επομένως η χρήση του ποσίου εναιωρήματος συνιστάται σε παιδιά ηλικίας 2 έως <12 ετών.

*Όλοι οι υπόλοιποι έφηβοι (12 έως 14 ετών και  $\geq 50$  kg, 15 έως 17 ετών ανεξαρτήτως σωματικού βάρους)*

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τη δοσολογία των ενηλίκων.

*Προσαρμογή δοσολογίας (Παιδιά [2 έως <12 ετών] και νεαροί έφηβοι με χαμηλό σωματικό βάρος [12 έως 14 ετών και <50 kg])*

Εάν η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία δεν είναι επαρκής, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά ανά 1 mg/kg (ή σταδιακά ανά 50 mg εάν χρησιμοποιήθηκε αρχικά η μέγιστη από του στόματος δόση των 350 mg). Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία, μειώστε τη δόση σταδιακά ανά 1 mg/kg (ή σταδιακά ανά 50 mg τη φορά εάν χρησιμοποιήθηκε αρχικά η μέγιστη από του στόματος δόση των 350 mg).

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

#### Προφύλαξη σε ενήλικες και παιδιά

Η προφύλαξη θα πρέπει να αρχίσει κατά την ημέρα της μεταμόσχευσης και μπορεί να χορηγείται για έως 100 ημέρες. Η προφύλαξη θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης (invasive fungal infection, IFI), όπως καθορίζεται από την ουδετεροπενία ή την ανοσοκαταστολή. Μπορεί να συνεχιστεί για έως 180 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση μόνο σε περίπτωση συνεχιζόμενης ανοσοκαταστολής ή νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (graft versus host disease, GvHD) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Δοσολογία*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για προφύλαξη είναι το ίδιο όπως και για τη θεραπεία στις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες. Παρακαλώ ανατρέξτε στους πίνακες θεραπείας ανωτέρω.

### Διάρκεια προφύλαξης

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης της βορικοναζόλης για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε κλινικές δοκιμές.

Για τη χρήση της βορικοναζόλης στην προφύλαξη για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι ακόλουθες οδηγίες εφαρμόζονται τόσο στη θεραπεία όσο και στην προφύλαξη

### Προσαρμογή της δόσης

Για τη χρήση ως προφύλαξη, δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση έλλειψης αποτελεσματικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βορικοναζόλης και η χρήση εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.4. και 4.8).

### Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση συγχορήγησης

Η φαινυτοΐνη μπορεί να συγχορηγηθεί με τη βορικοναζόλη, εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί από 200 mg σε 400 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως (100 mg σε 200 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς κάτω των 40 kg), βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5.

Ο συνδυασμός της βορικοναζόλης με ριφαμπουτίνη θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγεται. Ωστόσο, εάν ο συνδυασμός είναι απολύτως απαραίτητος, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης μπορεί να αυξηθεί από 200 mg σε 350 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως (100 mg σε 200 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς κάτω των 40 kg), βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5.

Η εφαιβιρένζη μπορεί να συγχορηγηθεί με βορικοναζόλη, εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης είναι αυξημένη στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαιβιρένζης είναι μειωμένη κατά 50 %, δηλ. στα 300 mg άπαξ ημερησίως. Όταν η θεραπεία με βορικοναζόλη σταματήσει, το δοσολογικό σχήμα της εφαιβιρένζης θα πρέπει να επανέλθει στα αρχικά του επίπεδα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας στην από του στόματος χορήγηση σε ασθενείς με ήπια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η βορικοναζόλη αιμοδιυλίζεται με μια κάθαρση της τάξης των 121 ml/min. Μια 4ωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν απομακρύνει επαρκή ποσότητα βορικοναζόλης ώστε να δικαιολογεί αναπροσαρμογή της δόσης.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται να χρησιμοποιηθούν οι συνήθεις δόσεις εφόδου, αλλά η δόση συντήρησης να μειωθεί στο μισό σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh A και B) οι οποίοι λαμβάνουν βορικοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η βορικοναζόλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά χρόνια ηπατική κίρρωση (Child-Pugh C).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της βορικοναζόλης σε ασθενείς με μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ασπαρτική τρανσαμινάση [AST], τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT], αλκαλική φωσφατάση [ALP] ή ολική χολερυθρίνη > το 5πλάσιο του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής).

Η βορικοναζόλη έχει συνδεθεί με αυξήσεις στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και με κλινικά σημεία ηπατικής βλάβης, όπως ίκτερο, και πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνο όταν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για την εμφάνιση τοξικότητας από το φάρμακο (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν έχει καθοριστεί. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole Accord πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά το γεύμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, ή κινιδίνη, καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών αυτών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του QTc και σε σπάνιες περιπτώσεις σε *torsades de pointes* (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη, καθώς αυτές οι φαρμακευτικές ουσίες είναι πιθανό να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση τυπικών δόσεων βορικοναζόλης με δόσεις εφραβιρένζης των 400 mg μία φορά ημερησίως ή υψηλότερες αντενδείκνυται, καθώς η εφραβιρένζη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές σε αυτές τις δόσεις. Επίσης, η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της εφραβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, για χαμηλότερες δόσεις βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (400 mg και άνω δύο φορές ημερησίως), καθώς η ριτοναβίρη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές σε αυτή τη δόση (βλέπε παράγραφο 4.5, για χαμηλότερες δόσεις βλέπε παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ολύρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη), τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4, καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών ουσιών μπορούν να οδηγήσουν σε εργοτισμό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με σιρόλιμους καθώς η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του σιρόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με St John's Wort (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπερευαισθησία

Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Voriconazole Accord σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία σε άλλα σκευάσματα αζολών (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

## Καρδιαγγειακό

Η βορικοναζόλη έχει συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc. Υπήρξαν σπάνιες αυθόρμητες αναφορές περιπτώσεων torsades de pointes σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν βορικοναζόλη και είχαν παράγοντες κινδύνου, όπως ιστορικό καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας, καρδιομυοπάθειας, υποκαλιαιμίας με παράλληλη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να συνεισέφεραν στην τελική έκβαση. Η βορικοναζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc.
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα εάν είναι παρούσα καρδιακή ανεπάρκεια.
- Κολπική βραδυκαρδία.
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες.
- Σύγχρονη λήψη φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησισαιμία και η υπασβεστιαϊμία πρέπει να παρακολουθούνται και να αποκαθίστανται, εάν είναι απαραίτητο, πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βορικοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.2). Μία μελέτη διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές η οποία εξέτασε την επίδραση στο διάστημα QTc, εφάπαξ δόσεων βορικοναζόλης έως και 4 φορές μεγαλύτερες της συνήθους ημερήσιας δόσης. Κανείς εθελοντής δεν εμφάνισε διάστημα που να υπερβαίνει το όριο των 500 msec το οποίο δυνητικά είχε κλινική σημασία (βλέπε παράγραφο 5.1).

## Ηπατική τοξικότητα

Σε κλινικές μελέτες, υπήρξαν περιπτώσεις σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη βορικοναζόλη (συμπεριλαμβανομένης κλινικής ηπατίτιδας, χολόστασης και κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανάτων). Περιπτώσεις ηπατικών αντιδράσεων σημειώθηκε ότι συνέβαιναν κυρίως σε ασθενείς με άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα (κυριότερα αιματολογική κακοήθεια). Παροδικές ηπατικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχουν συμβεί μεταξύ ασθενών οι οποίοι δεν έχουν άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου. Η ηπατική δυσλειτουργία είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

## Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Voriconazole Accord πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ηπατική τοξικότητα. Η κλινική αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ειδικότερα AST και ALT) κατά την έναρξη της θεραπείας με Voriconazole Accord και τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο βραχεία· ωστόσο, εάν η θεραπεία συνεχιστεί με βάση την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2), η συχνότητα παρακολούθησης μπορεί να μειωθεί σε μία φορά τον μήνα, εάν δεν υπάρχουν μεταβολές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

Εάν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας αυξηθούν σημαντικά, η χορήγηση του Voriconazole Accord θα πρέπει να διακοπεί, εκτός εάν με βάση την ιατρική αξιολόγηση του κινδύνου-οφέλους της θεραπείας για τον ασθενή δικαιολογείται συνέχιση της χρήσης του.

Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργείται τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

## Σοβαρές δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

- *Φωτοτοξικότητα*

Επιπρόσθετα, το Voriconazole Accord έχει συσχετιστεί με φωτοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων όπως οι εφηλίδες, οι φακίδες, η ακτινική κεράτωση και η ψευδοπορφυρία. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, να αποφεύγουν την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Voriconazole Accord και να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτική ένδυση και αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

- *Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (Squamous cell carcinoma, SCC)*  
Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο έχει αναφερθεί σε ασθενείς, ορισμένοι από τους οποίους έχουν αναφέρει προηγούμενες φωτοτοξικές αντιδράσεις. Εάν εμφανισθούν αντιδράσεις από φωτοτοξικότητα, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από συμβούλιο ιατρών, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή χορήγησης του Voriconazole Accord και η χρήση εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ένα δερματολόγο. Εάν, ωστόσο, συνεχίζεται η χορήγηση του Voriconazole Accord, θα πρέπει να πραγματοποιείται δερματολογική εκτίμηση σε συστηματική και τακτική βάση, ώστε να επιτραπεί η πρόιμη αντίχενυση και η αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών. Η χορήγηση του Voriconazole Accord θα πρέπει να διακοπεί, εάν αναγνωριστούν προκαρκινικές βλάβες του δέρματος ή καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (βλέπε παρακάτω την παράγραφο κάτω από τη Μακροχρόνια θεραπεία).

- *Αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις*  
Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με τη χρήση της βορικοναζόλης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει εξάνθημα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να διακόπτεται η χορήγηση του Voriconazole Accord, αν οι βλάβες επιδεινωθούν.

### Μακροχρόνια θεραπεία

Για τη μακροχρόνια έκθεση (θεραπεία ή προφύλαξη) για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και, επομένως, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ανάγκη να περιορίσουν την έκθεση στο Voriconazole Accord (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (Squamous cell carcinoma, SCC) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη μακροχρόνια θεραπεία με το Voriconazole Accord.

Μη λοιμώδης περιοστίτιδα με αυξημένα επίπεδα φθορίου και αλκαλικής φωσφατάσης έχει αναφερθεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σκελετικό πόνο και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με περιοστίτιδα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της χορήγησης του Voriconazole Accord μετά από συμβουλή από συμβούλιο ιατρών.

### Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν υπάρξει αναφορές παρατεταμένων οπτικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, της οπτικής νευρίτιδας και του οιδήματος της οπτικής θηλής (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει παρατηρηθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε βαριά άρρωστους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπεία με βορικοναζόλη. Ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βορικοναζόλη είναι πιθανότερο να λαμβάνουν συγχρόνως νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και να έχουν ταυτόχρονα καταστάσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς για την ανάπτυξη μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Η παρακολούθηση πρέπει να συμπεριλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση, ειδικότερα της κρεατινίνης ορού.

### Παρακολούθηση της παγκρεατικής λειτουργίας



Οι ασθενείς, ιδιαίτως οι παιδιατρικοί, με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας (π.χ. πρόσφατη χημειοθεραπεία, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [HSCT]) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Voriconazole Accord. Η παρακολούθηση της αμυλάσης ή της λιπάσης του ορού θα πρέπει να εξετάζεται σε αυτή την κλινική περίπτωση.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Η βορικοναζόλη ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα. Υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενδέχεται να είναι περιορισμένη σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως <12 ετών με δυσσαπορρόφηση και πολύ χαμηλό σωματικό βάρος για την ηλικία τους. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση της βορικοναζόλης.

- Σοβαρές δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένου του SCC)

Η συχνότητα των αντιδράσεων φωτοτοξικότητας είναι υψηλότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό. Καθώς έχει αναφερθεί εξέλιξη προς την εμφάνιση SCC, απαιτούνται αυστηρά μέτρα φωτοπροστασίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Σε παιδιά που παρουσιάζουν φωτογηραντικές βλάβες, όπως φακίδες ή εφηλίδες, συνιστάται αποφυγή της ηλιακής ακτινοβολίας και δερματολογική παρακολούθηση ακόμη και μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

### Προφύλαξη

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία (ηπατοτοξικότητα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν φωτοτοξικότητα και SCC, σοβαρές ή παρατεταμένες οπτικές διαταραχές και περιοστίτιδα), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βορικοναζόλης και της χρήσης εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων.

### Φαινυτοΐνη (υπόστρωμα του CYP2C9 και ισχυρός επαγωγέας του CYP450)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων φαινυτοΐνης, όταν η φαινυτοΐνη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχωρήγηση βορικοναζόλης και φαινυτοΐνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Εφαβιρένζη (επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4)

Όταν η βορικοναζόλη συγχωρηγείται με εφαβιρένζη, η δόση της βορικοναζόλης θα πρέπει να αυξάνεται στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαβιρένζης θα πρέπει να μειώνεται στα 300 mg κάθε 24 ώρες (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

### Ριφαμπουτίνη (Ισχυρός επαγωγέας του CYP450)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών της ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα) όταν η ριφαμπουτίνη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχωρήγηση βορικοναζόλης και ριφαμπουτίνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Ριτοναβίρη (ισχυρός επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4)

Συγχωρήγηση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

### Everolimus (υπόστρωμα του CYP3A4, υπόστρωμα της P-gp)

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με everolimus επειδή η βορικοναζόλη αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του everolimus. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να επιτρέψουν δοσολογικές συστάσεις σε αυτή την περίπτωση (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Μεθαδόνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας που σχετίζεται με τη μεθαδόνη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc, όταν η μεθαδόνη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, καθώς τα επίπεδα της μεθαδόνης αυξάνονται μετά από τη συγχορήγηση βορικοναζόλης. Η ελάττωση της δόσης της μεθαδόνης ενδέχεται να είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Οπιοειδή βραχείας δράσης (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η μείωση στη δόση της αλφαιτανίλης, της φαιτανύλης και άλλων βραχείας δράσης οπιοειδών που έχουν παρόμοια δομή με την αλφαιτανίλη και μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σουφαιτανίλη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν συγχορηγούνται με βορικοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.5). Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλφαιτανίλης παρατείνεται κατά 4 φορές όταν η αλφαιτανίλη συγχορηγείται με βορικοναζόλη και σε μία ανεξάρτητη μελέτη που έχει δημοσιευθεί, η ταυτόχρονη χορήγηση βορικοναζόλης με φαιτανύλη είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> της φαιτανύλης, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με οπιοειδή (συμπεριλαμβανομένης μίας μεγαλύτερης περιόδου παρακολούθησης του αναπνευστικού).

### Οπιοειδή μακράς δράσης (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η μείωση στη δόση της οξυκωδόνης και άλλων μακράς δράσης οπιοειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. υδροκωδόνη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν συγχορηγούνται με βορικοναζόλη. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με οπιοειδή (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Φλουκοναζόλη (αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4)

Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης και από του στόματος φλουκοναζόλης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της C<sub>max</sub> και της AUC<sub>t</sub> της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειψαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Voriconazole Accord περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η βορικοναζόλη μεταβολίζεται από και αναστέλλει τη δραστηριότητα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A4. Οι αναστολείς ή επαγωγείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις βορικοναζόλης στο πλάσμα, αντίστοιχα, και για την βορικοναζόλη υπάρχει πιθανότητα να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται από αυτά τα ισοένζυμα του CYP450.

Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου σε υγιείς ενήλικες άνδρες χρησιμοποιώντας πολλαπλές δόσεις μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης με από του στόματος βορικοναζόλη στα 200 mg δύο φορές ημερησίως (BID). Αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και με άλλους πληθυσμούς και οδούς χορήγησης.

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συγχωρηγούμενη αγωγή που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc. Όταν υπάρχει επίσης πιθανότητα για την βορικοναζόλη να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα CYP3A4 (ορισμένα αντισταμινικά, κινιδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη) η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.3).

#### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βορικοναζόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (άπαξ ημερησίως ως «QD», δύο φορές ημερησίως ως «BID», τρεις φορές ημερησίως ως «TID» και μη καθορισμένο ως «ND»). Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% της γεωμετρικής μέσης αναλογίας, το οποίο είναι είτε εντός ( $\leftrightarrow$ ), κάτω ( $\downarrow$ ) ή πάνω ( $\uparrow$ ) από το εύρος 80-125%. Ο αστερίσκος (\*) υποδεικνύει μία αμφίδρομη αλληλεπίδραση. Τα AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>1</sub> και AUC<sub>0-∞</sub> αντιπροσωπεύουν την περιοχή κάτω από την καμπύλη σε ένα διάστημα χορήγησης, από τον χρόνο μηδέν μέχρι τον χρόνο με ανιχνεύσιμη μέτρηση και από τον χρόνο μηδέν μέχρι το άπειρο, αντίστοιχα.

Οι αλληλεπιδράσεις στον πίνακα παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά: αντενδείξεις, αυτές που απαιτούν προσαρμογή της δόσης και προσεκτική κλινική και/ή βιολογική παρακολούθηση και τέλος αυτές που δεν έχουν σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση αλλά ενδέχεται να παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον σε αυτό το θεραπευτικό πεδίο.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν [Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]</b>	<b>Αλληλεπίδραση Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)</b>	<b>Συστάσεις σχετικά με την συγχωρήγηση</b>
Αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη και τερφεναδίνη [υποστρώματα CYP3A4]	Παρότι δεν μελετήθηκε, οι αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QTc και σπάνιες περιπτώσεις torsades de pointes.	<b>Αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3)
Καρβαμαζεπίνη και μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ., φαινοβαρβιτάλη, μεφοβαρβιτάλη) [ισχυροί επαγωγείς του CYP450]	Παρότι δεν μελετήθηκε, η καρβαμαζεπίνη και τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά είναι πιθανό να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα.	<b>Αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3)
Εφαβιρένζη (ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης) [επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]  Εφαβιρένζη 400 mg QD, συγχωρηγούμενη με βορικοναζόλη 200 mg BID*	Εφαβιρένζη C <sub>max</sub> ↑ 38% Εφαβιρένζη AUC <sub>τ</sub> ↑ 44% Βορικοναζόλη C <sub>max</sub> ↓ 61% Βορικοναζόλη AUC <sub>τ</sub> ↓ 77%	Η χρήση τυπικών δόσεων βορικοναζόλης με δόσεις εφαβιρένζης των 400 mg QD ή υψηλότερες <b>αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Εφαβιρένζη 300 mg QD, συγχωρηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID*</p>	<p>Σε σύγκριση με την εφαβιρένζη 600 mg QD, Εφαβιρένζη <math>C_{max}</math> ↔ Εφαβιρένζη AUC<sub>t</sub> ↑ 17%</p> <p>Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↑ 23% Βορικοναζόλη AUC<sub>t</sub> ↓ 7%</p>	<p>Επιτρέπεται η συγχωρήγηση της βορικοναζόλης με εφαβιρένζη εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 400 mg BID και η δόση της εφαβιρένζης μειωθεί στα 300 mg QD. Όταν διακοπεί η θεραπεία με βορικοναζόλη, θα πρέπει να αποκατασταθεί η αρχική δόση εφαβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).</p>
<p>Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ., εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη) [υποστρώματα του CYP3A4]</p>	<p>Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα και να οδηγήσει σε εργοτισμό.</p>	<p><b>Αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<p>Ριφαμπουτίνη [ισχυρός επαγωγέας του CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (συγχωρηγούμενο με βορικοναζόλη 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (συγχωρηγούμενο με βορικοναζόλη 400 mg BID)*</p>	<p>Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↓ 69% Βορικοναζόλη AUC<sub>t</sub> ↓ 78%</p> <p>Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↓ 4% Βορικοναζόλη AUC<sub>t</sub> ↓ 32%</p> <p>Ριφαμπουτίνη <math>C_{max}</math> ↑ 195% Ριφαμπουτίνη AUC<sub>t</sub> ↑ 331% Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↑ 104% Βορικοναζόλη AUC<sub>t</sub> ↑ 87%</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση βορικοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης μπορεί αυξηθεί στα 5 mg/kg ενδοφλεβίως BID ή από 200 mg σε 350 mg από του στόματος BID, (100 mg σε 200 mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την ριφαμπουτίνη (π.χ. ραγοειδίτιδα) όταν η ριφαμπουτίνη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη.</p>
<p>Ριφαμπικίνη (600 mg QD) [ισχυρός επαγωγέας του CYP450]</p>	<p>Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↓ 93% Βορικοναζόλη AUC<sub>t</sub> ↓ 96%</p>	<p><b>Αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<p>Ριτοναβίρη (αναστολέας της πρωτεάσης) [ισχυρός επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]</p>	<p>Ριτοναβίρη <math>C_{max}</math> και AUC<sub>t</sub> ↔</p>	<p>Η συγχωρήγηση της βορικοναζόλης με υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg</p>

Υψηλή δόση (400 mg BID)  Χαμηλή δόση (100 mg BID)*	Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↓ 66% Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↓ 82%  Ριτοναβίρη $C_{max}$ ↓ 25% Ριτοναβίρη $AUC_{0-\infty}$ ↓ 13% Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↓ 24% Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↓ 39%	και άνω BID) <b>αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3).  Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg BID) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.
St John's Wort [επαγωγέας του CYP450, επαγωγέας της P-gp] 300 mg TID (συγχορηγούμενο με εφάπαξ δόση βορικοναζόλης 400 mg)	Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3)
Everolimus [υπόστρωμα του CYP3A4, υπόστρωμα της P-gp]	Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του everolimus στο πλάσμα.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με everolimus επειδή η βορικοναζόλη αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του everolimus (βλέπε παράγραφο 4.4).
Φλουκοναζόλη (200 mg QD) [αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4]	Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↑ 57% Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↑ 79% Φλουκοναζόλη $C_{max}$ ND Φλουκοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ND	Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειψαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.
Φαινοτοΐνη [υπόστρωμα του CYP2C9 και ισχυρός επαγωγέας του CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID)*	Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↓ 49% Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↓ 69%  Φαινοτοΐνη $C_{max}$ ↑ 67% Φαινοτοΐνη $AUC_{0-\infty}$ ↑ 81% Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↑ 34% Βορικοναζόλη $AUC_{0-\infty}$ ↑ 39%	Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και φαινοτοΐνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της φαινοτοΐνης στο πλάσμα.  Η φαινοτοΐνη μπορεί να συγχορηγηθεί με τη βορικοναζόλη, εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 5 mg/kg ενδοφλεβίως BID ή από 200 mg σε 400 mg από

		του στόματος BID, (100 mg σε 200 mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλέπε παράγραφο 4.2).
<p>Αντιπηκτικά</p> <p>Βαρφαρίνη (30 mg εφάπαξ δόση, συγχωρηγούμενη με 300 mg βορικοναζόλης BID) [υπόστρωμα του CYP2C9]</p> <p>Άλλα από του στόματος χορηγούμενα κουμαρινικά (π.χ., φαινπροκουμόνη, ασενοκουμαρόλη) [υποστρώματα των CYP2C9 και CYP3A4]</p>	<p>Η μέγιστη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης ήταν περίπου διπλάσια</p> <p>Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των κουμαρινικών στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση στον χρόνο προθρομβίνης.</p>	<p>Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή άλλων κατάλληλων δοκιμασιών για την πήξη του αίματος και η δόση των αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.</p>
<p>Βενζοδιαζεπίνες (π.χ., μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) [υποστρώματα του CYP3A4]</p>	<p>Παρότι δεν μελετήθηκε κλινικά, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και να οδηγήσει σε παρατεταμένη κατασταλτική επίδραση.</p>	<p>Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των βενζοδιαζεπινών.</p>
<p>Ανοσοκατασταλτικά [υποστρώματα του CYP3A4]</p> <p>Σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>Κυκλοσπορίνη (σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κυκλοσπορίνη)</p>	<p>Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Σιρόλιμους <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 φορές Σιρόλιμους <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11 φορές</p> <p>Κυκλοσπορίνη <math>C_{max}</math> ↑ 13% Κυκλοσπορίνη <math>AUC_t</math> ↑ 70%</p>	<p>Η συγχωρήγηση της βορικοναζόλης και του σιρόλιμους <b>αντενδείκνυται</b> (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Κατά την έναρξη της βορικοναζόλης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη κυκλοσπορίνη, συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά το ήμισυ και η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης. <u>Αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Όταν διακόπτεται η βορικοναζόλη, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να αυξάνεται όπως απαιτείται.</u></p>

<p>Τακρόλιμους (0,1 mg/kg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Τακρόλιμους <math>C_{max}</math> ↑ 117%  Τακρόλιμους <math>AUC_t</math> ↑ 221%</p>	<p>Κατά την έναρξη της θεραπείας με βορικοναζόλη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη τακρόλιμους, συνιστάται η μείωση της δόσης του τακρόλιμους στο ένα τρίτο της αρχικής δόσης και να παρακολουθείται προσεκτικά το επίπεδο του τακρόλιμους. Αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. <u>Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βορικοναζόλη, τα επίπεδα του τακρόλιμους πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να αυξάνεται όπως απαιτείται.</u></p>
<p>Οπιοειδή Μακράς Δράσης  <i>[υποστρώματα του CYP3A4]</i></p> <p>Οξυκωδόνη (10 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Οξυκωδόνη <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 φορές  Οξυκωδόνη <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 φορές</p>	<p>Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της οξυκωδόνης και άλλων οπιοειδών μακράς δράσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ., υδροκωδόνη). Ενδέχεται να απαιτείται συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τα οπιοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>
<p>Μεθαδόνη (32-100 mg QD)  <i>[υπόστρωμα του CYP3A4]</i></p>	<p>R-μεθαδόνη (δραστική) <math>C_{max}</math> ↑ 31%  R-μεθαδόνη (δραστική) <math>AUC_t</math> ↑ 47%  S-μεθαδόνη <math>C_{max}</math> ↑ 65%  S-μεθαδόνη <math>AUC_t</math> ↑ 103%</p>	<p>Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη μεθαδόνη ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης της μεθαδόνης.</p>
<p>Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ)  <i>[υποστρώματα του CYP2C9]</i></p> <p>Ιβουπροφαίνη (400 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>Δικλοφενάκη (50 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>S-Ιβουπροφαίνη <math>C_{max}</math> ↑ 20%  S-Ιβουπροφαίνη <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100%</p> <p>Δικλοφενάκη <math>C_{max}</math> ↑ 114%  Δικλοφενάκη <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 78%</p>	<p>Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τα ΜΣΑΦ ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των ΜΣΑΦ.</p>
<p>Ομεπραζόλη (40 mg QD)*  <i>[αναστολέας του CYP2C19, υπόστρωμα των CYP2C19 και CYP3A4]</i></p>	<p>Ομεπραζόλη <math>C_{max}</math> ↑ 116%  Ομεπραζόλη <math>AUC_t</math> ↑ 280%  Βορικοναζόλη <math>C_{max}</math> ↑ 15%  Βορικοναζόλη <math>AUC_t</math> ↑ 41%</p> <p>Άλλοι αναστολείς της</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της βορικοναζόλης.</p> <p>Κατά την έναρξη της θεραπείας με βορικοναζόλη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη ομεπραζόλη</p>

	αντλίας πρωτονίων που είναι υποστρώματα του CYP2C19 μπορεί επίσης να ανασταλούν από τη βορικοναζόλη και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.	σε δόσεις των 40 mg ή μεγαλύτερες, συνιστάται η μείωση της δόσης της ομεπραζόλης κατά το ήμισυ.
Από του στόματος Αντισυλληπτικά* [υπόστρωμα του CYP3A4, αναστολέας του CYP2C19] Νοραιθιστερόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη (1 mg/0,035 mg QD)	Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↑ 36% Αιθινυλοιστραδιόλη AUC <sub>τ</sub> ↑ 61% Νοραιθιστερόνη C <sub>max</sub> ↑ 15% Νοραιθιστερόνη AUC <sub>τ</sub> ↑ 53% Βορικοναζόλη C <sub>max</sub> ↑ 14% Βορικοναζόλη AUC <sub>τ</sub> ↑ 46%	Συνιστάται η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά επιπλέον αυτών που σχετίζονται με τη βορικοναζόλη.
Οπιοειδή βραχείας δράσης [υποστρώματα του CYP3A4]  Αλφαιτανίλη (20 μg/kg εφάπαξ δόση, με συγχορηγούμενη ναλοξόνη)  Φαιντανύλη (5 μg/kg εφάπαξ δόση)	Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Αλφαιτανίλη AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6-φορές  Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Φαιντανύλη AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-φορές	Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της αλφαιτανίλης, της φαιντανύλης και άλλων βραχείας δράσης οπιοειδών που έχουν παρόμοια δομή με την αλφαιτανίλη και μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σουφαιτανίλη). Συνιστάται εκτενής και συχνή παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή και άλλες σχετιζόμενες με τα οπιοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες.
Στατίνες (π.χ., λοβαστατίνη) [υποστρώματα του CYP3A4]	Παρότι δεν μελετήθηκε κλινικά, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει της συγκεντρώσεις στο πλάσμα των στατίνων, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε ραβδομύωση.	Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των στατίνων.
Σουλφονουριές (π.χ., τολβουταμίδη, γλιπιζίδη και γλιβουρίδη) [υποστρώματα του CYP2C9]	Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των σουλφονουριών στο πλάσμα και να προκαλέσει υπογλυκαιμία.	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των σουλφονουριών.
Αλκαλοειδή της Vinca (π.χ. βινκριστίνη και βινμπλαστίνη) [υποστρώματα του CYP3A4]	Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της Vinca στο πλάσμα και να οδηγήσει	Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των αλκαλοειδών της vinca.



	σε νευροτοξικότητα.	
Άλλοι Αναστολείς της HIV Πρωτεάσης (π.χ., σακουϊναβίρη, αμπρεναβίρη και νελφίναβίρη)* [υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A4]	Δεν έχει μελετηθεί κλινικά. <i>In vitro</i> μελέτες δείχνουν ότι η βορικοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων της HIV πρωτεάσης και ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί επίσης να ανασταλεί από τους αναστολείς της HIV πρωτεάσης.	Ενδέχεται να απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για εμφάνιση φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας και προσαρμογή της δόσης.
Άλλοι Μη-Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ., ντελαβιρδίνη, νεβιραπίνη)* [υποστρώματα, αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP450]	Δεν μελετήθηκαν κλινικά. <i>In vitro</i> μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί να ανασταλεί από τους NNRTIs και η βορικοναζόλη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό των NNRTIs. Τα ευρήματα σχετικά με την επίδραση της εφαιβιρένζης στη βορικοναζόλη υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί να επαχθεί από ένα NNRTI.	Ενδέχεται να απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για περιπτώσεις φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας, και προσαρμογή της δόσης.
Σιμετιδίνη (400 mg BID) [μη ειδικός αναστολέας του CYP450 και αυξάνει το γαστρικό pH]	Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↑ 18% Βορικοναζόλη AUC <sub>t</sub> ↑ 23%	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Διγοξίνη (0,25 mg QD) [υπόστρωμα της P-gp]	Διγοξίνη $C_{max}$ ↔ Διγοξίνη AUC <sub>t</sub> ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Ινδιναβίρη (800 mg TID) [αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]	Ινδιναβίρη $C_{max}$ ↔ Ινδιναβίρη AUC <sub>t</sub> ↔ Βορικοναζόλη $C_{max}$ ↔ Βορικοναζόλη AUC <sub>t</sub> ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Αντιβιοτικά μακρολίδια  Ερυθρομυκίνη (1 g BID) [αναστολέας του CYP3A4]  Αζιθρομυκίνη (500 mg QD)	Βορικοναζόλη $C_{max}$ και AUC <sub>t</sub> ↔  Βορικοναζόλη $C_{max}$ και AUC <sub>t</sub> ↔  Η επίδραση της βορικοναζόλης είτε στην ερυθρομυκίνη είτε στην αζιθρομυκίνη δεν είναι γνωστή.	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Μυκοφαινολικό οξύ (1 g εφάπαξ δόση) [υπόστρωμα της UDP-γλυκουρόνυλ μεταφοράσης]	Μυκοφαινολικό οξύ $C_{max}$ ↔ Μυκοφαινολικό οξύ AUC <sub>t</sub> ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Πρεδνιζολόνη (60 mg εφάπαξ δόση)	Πρεδνιζολόνη $C_{max}$ ↑ 11%	Χωρίς προσαρμογή της δόσης

[υπόστρωμα του CYP3A4]	Πρεδνιζολόνη AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	
Ρανιτιδίνη (150 mg BID) [αυξάνει το γαστρικό pH]	Βορικοναζόλη C <sub>max</sub> και AUC <sub>τ</sub> ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για τη χρήση της βορικοναζόλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Voriconazole Accord δεν πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα εμφανώς υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

##### Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πάντοτε αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Θηλασμός

Η απέκκριση της βορικοναζόλης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να σταματά με την έναρξη της θεραπείας με το Voriconazole Accord.

##### Γονιμότητα

Σε μία μελέτη σε πειραματόζωα, δεν καταδείχτηκε διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Voriconazole Accord έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μπορεί να προκαλέσει παροδικές και αναστρέψιμες διαταραχές της όρασης, που συμπεριλαμβάνουν θάμβος όρασης, διαφοροποιημένη/αυξημένη οπτική αντίληψη ή /και φωτοφοβία. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν εργασίες που μπορεί να αποβούν επικίνδυνες, όπως οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων, όταν αισθάνονται τέτοια συμπτώματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της χρήσης της βορικοναζόλης σε ενήλικες βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων ασφαλείας σε πάνω από 2.000 άτομα (περιλαμβανομένων 1.603 ενήλικων ασθενών σε θεραπευτικές μελέτες) και επιπλέον 270 ενήλικες σε μελέτες προφύλαξης. Αυτή αντιπροσωπεύει ένα ετερογενή πληθυσμό, ο οποίος περιλαμβάνει ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, ασθενείς προσβεβλημένους από HIV με οισοφαγική καντιντίαση και ανθεκτικές μυκητιασικές λοιμώξεις, μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία ή ασπεργίλλωση και υγιείς εθελοντές.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οπτική βλάβη, πυρεξία, εξάνθημα, έμετος, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, περιφερικό οίδημα, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αναπνευστική δυσχέρεια και κοιλιακό άλγος.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά ήπιου έως μέτριου βαθμού. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές όταν τα δεδομένα ασφαλείας αναλύθηκαν ανά ηλικία, φυλή ή φύλο.

### Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, λόγω του ότι οι περισσότερες μελέτες ήταν ανοικτές, αναφέρονται ταξινομημένες, όλες οι αιτιολογικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι κατηγορίες συχνότητάς τους σε 1.873 ενήλικες από συγκεντρωμένες (pooled), θεραπευτικές (1.603) μελέτες και μελέτες προφύλαξης (270), κατά οργανικό σύστημα.

Οι κατηγορίες συχνότητας εκφράζονται ως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε άτομα που λάμβαναν βορικοναζόλη:

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		παραρρινοκολπίτιδα	ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)					καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		ακοκκιοκυτταραιμία <sup>1</sup> , πανκυτταροπενία, θρομβοπενία <sup>2</sup> , λευκοπενία, αναιμία	ανεπάρκεια μυελού των οστών, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία	διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	αναφυλακτοει- δής αντίδραση	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδι- σμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	περιφερικό οίδημα	υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια			
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, άγχος, αϋπνία, διέγερση, συγχυτική κατάσταση			

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	σπασμός, συγκοπή, τρόμος, υπερτονία <sup>3</sup> , παραίσθησία, υπνηλία, ζάλη	εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλοπάθεια <sup>4</sup> , εξωπυραμιδική διαταραχή <sup>5</sup> , περιφερική νευροπάθεια, αταξία, υπαισθησία, δυσγευσία	ηπατική εγκεφαλοπάθεια , σύνδρομο Guillain-Barre, νυσταγμός	
Οφθαλμικές διαταραχές	οπτική βλάβη <sup>6</sup>	αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	διαταραχή του οπτικού νεύρου <sup>7</sup> , οίδημα της οπτικής θηλής <sup>8</sup> , κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, διπλωπία, σκληρίτιδα, βλεφαρίτιδα	ατροφία οπτικού νεύρου, θολερότητα του κερατοειδούς	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			υποακοΐα, ίλιγγος, εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		υπερκοιλιακή αρρυθμία, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία	κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, ηλεκτροκαρδιογρά φικό διάστημα QT παρατεταμένο, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	κοιλιακή ταχυκαρδία δικην ριπιδίου (torsades de pointes), πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός, κομβικός ρυθμός	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, φλεβίτιδα	θρομβοφλεβίτιδα, λεμφαγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	αναπνευστική δυσχέρεια <sup>9</sup>	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονικό οίδημα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	χειλίτιδα, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ουλίτιδα	περιτονίτιδα, παγκρεατίτιδα, διογκωμένη γλώσσα, δωδεκαδακτυλίτιδα , γαστρεντερίτιδα,		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
			γλωσσίτιδα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	ίκτερος, ίκτερος χολοστατικός, ηπατίτιδα <sup>10</sup>	ηπατική ανεπάρκεια, ηπατομεγαλία, χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	δερματίτιδα αποφολιδωτική, αλωπεκία, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, ερύθημα	σύνδρομο Stevens- Johnson, φωτοτοξικότητα, πορφύρα, κνίδωση, αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, έκζεμα	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, ακτινική κεράτωση*, ψευδοπορφυρία, πολύμορφο ερύθημα, ψωρίαση, φαρμακευτικό εξάνθημα (drug eruption), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	δερματικός ερυθημα- τώδης λύκος*, εφηλίδες*, φακίδες*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		οσφυαλγία	αρθρίτιδα		περιοστί- τιδα*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματοουρία	νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, πρωτεϊνουρία, νεφρίτιδα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία	θωρακικό άλγος, οίδημα προσώπου <sup>11</sup> , εξασθένιση, ρίγη	αντίδραση της θέσης έγχυσης, γριπώδης συνδρομή		
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος		

\* Ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενία.

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει άνοση θρομβοπενική πορφύρα.

<sup>3</sup> Περιλαμβάνει αυχενική δυσκαμψία και τετανία.

<sup>4</sup> Περιλαμβάνει υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και μεταβολική εγκεφαλοπάθεια.

<sup>5</sup> Περιλαμβάνει ακαθισία και παρκινσονισμό.

<sup>6</sup> Δείτε την παράγραφο «Οπτικές βλάβες» στην ενότητα\_4.8.

<sup>7</sup> Έχει αναφερθεί παρατεταμένη οπτική νευρίτιδα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Βλέπε παράγραφο\_4.4.

<sup>8</sup> Βλέπε παράγραφο\_4.4.

<sup>9</sup> Περιλαμβάνει δύσπνοια και δύσπνοια στην κόπωση.

<sup>10</sup> Περιλαμβάνει φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, τοξική ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατοτοξικότητα.

<sup>11</sup> Περιλαμβάνει περικογχικό οίδημα, οίδημα των χειλιών και οίδημα του στόματος.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Οπτικές βλάβες*

Σε κλινικές μελέτες, οι οπτικές βλάβες (visual impairments) (περιλαμβάνεται θαμπή όραση, φωτοφοβία, πρασινισία, χρωματοψία, αχρωματοψία, κυανοψία, οφθαλμική διαταραχή, όραση δίκην φωτοστεφάνου, νυκταλωπία, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, φωτοψία, σκότωμα με σπινθηρισμό, μείωση οπτικής οξύτητας, λάμπον βλέμμα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος και ξανθοψία) με τη βορικοναζόλη ήταν πολύ συχνές. Αυτές οι οπτικές βλάβες ήταν παροδικές και πλήρως αναστρέψιμες, με την πλειονότητά τους να ανατάσσεται αυτόματα μέσα σε 60 λεπτά και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μακροχρόνιες οπτικές επιδράσεις. Υπήρχαν δεδομένα εξασθένησης με επαναλαμβανόμενες δόσεις βορικοναζόλης. Οι οπτικές βλάβες ήταν γενικά ήπιες, σπάνιως οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας και δεν συσχετίστηκαν με μακροχρόνιες συνέπειες. Οι οπτικές βλάβες μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και/ή υψηλότερες δόσεις.

Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, παρόλο που το σημείο δράσης είναι πολύ πιθανόν να βρίσκεται μέσα στον αμφιβληστροειδή. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές η οποία ερευνούσε τον αντίκτυπο της βορικοναζόλης στην λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, η βορικοναζόλη προκάλεσε μείωση στο εύρος της μορφής των κυμάτων στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ERG). Το ERG μετρά τα ηλεκτρικά ρεύματα στον αμφιβληστροειδή. Οι μεταβολές στο ERG δεν επιδεινώνονταν στη διάρκεια των 29\_ημερών θεραπείας και ήταν πλήρως ανατάξιμες με τη διακοπή της βορικοναζόλης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για παρατεταμένες οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο\_4.4).

### *Δερματολογικές αντιδράσεις*

Οι δερματολογικές αντιδράσεις ήταν πολύ συχνές σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βορικοναζόλη σε κλινικές μελέτες, αλλά αυτοί οι ασθενείς είχαν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και λάμβαναν ταυτόχρονα πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα. Η πλειονότητα των εξανθημάτων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι ασθενείς ανέπτυξαν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορικοναζόλη, που συμπεριλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) (όχι συχνή), την τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (σπάνια), τη φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (σπάνια) και το πολύμορφο ερύθημα (σπάνια) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αν ένας ασθενής αναπτύξει εξάνθημα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να διακόπτεται η χορήγηση του Voriconazole Accord, αν οι βλάβες επιδεινωθούν. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, όπως είναι οι εφηλίδες, οι φακίδες και η ακτινική κεράτωση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλέπε παράγραφο\_4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές για καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Voriconazole Accord για μεγάλες χρονικές περιόδους. Ο μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί (βλ. παράγραφο\_4.4).

### *Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*

Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης αυξήσεων στις τρανσαμινάσες  $>3 \times \text{ULN}$  (χωρίς να αποτελεί απαραίτητα ανεπιθύμητη ενέργεια), στη διάρκεια του κλινικού προγράμματος της βορικοναζόλης, ήταν 18,0% (319/1.768) σε ενήλικες και 25,8% (73/283) σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν βορικοναζόλη σε συγκεντρωμένη (pooled) θεραπευτική και προφυλακτική χρήση. Οι διαταραχές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και/ ή υψηλότερες δόσεις. Η πλειονότητα των διαταραχών των ηπατικών δοκιμασιών είτε ανατάχθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας χωρίς να γίνει προσαρμογή της δόσης, είτε μετά από προσαρμογή της δόσης, συμπεριλαμβανομένης και της διακοπής της θεραπείας.

Η βορικοναζόλη έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας σε ασθενείς με άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Αυτή συμπεριλαμβάνει περιπτώσεις ίκτερου, ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν στο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Προφύλαξη*

Σε μια ανοικτή, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη για τη σύγκριση της βορικοναζόλης και της ιτρακοναζόλης ως πρωτογενή προφύλαξη σε ενήλικες και εφήβους λήπτες αλλογενούς μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI), αναφέρθηκε οριστική διακοπή της βορικοναζόλης λόγω ΑΕ στο 39,3% των ασθενών έναντι 39,6% των ασθενών στο σκέλος της ιτρακοναζόλης. Οι ηπατικές ΑΕ που προέκυψαν από τη θεραπεία οδήγησαν σε οριστική διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης σε 50 ασθενείς (21,4%) που έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη και σε 18 ασθενείς (7,1%) που έλαβαν θεραπεία με ιτρακοναζόλη.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια της βορικοναζόλης μελετήθηκε σε 288 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως  $<12$  ετών (169) και 12 έως  $<18$  ετών (119) οι οποίοι έλαβαν βορικοναζόλη για προφυλακτική (183) και θεραπευτική χρήση (105) σε κλινικές μελέτες. Η ασφάλεια της βορικοναζόλης διερευνήθηκε επίσης σε 158 επιπλέον παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως  $<12$  ετών σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας της βορικοναζόλης στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε τάση για υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων ηπατικών ενζύμων, οι οποίες αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τους ενήλικες (14,2% αύξηση τρανσαμινάσων σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με 5,3% σε ενήλικες). Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότερα περιστατικά δερματικών αντιδράσεων (ειδικά ερύθημα) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε 22 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών, οι οποίοι έλαβαν βορικοναζόλη σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν (για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί η συσχέτισή τους με τη βορικοναζόλη): αντίδραση φωτοευαισθησίας (1), αρρυθμία (1), παγκρεατίτιδα (1), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (1), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (1), εξάνθημα (1) και οίδημα της οπτικής θηλής (1). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Στις κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Όλες συνέβησαν σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν έως και πέντε φορές τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση βορικοναζόλης. Έχει αναφερθεί μία μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια ανάπτυξης φωτοφοβίας διάρκειας 10 λεπτών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη βορικοναζόλη.

Η βορικοναζόλη αιμοδιυλίζεται με μια κάθαρση της τάξης των 121 ml/min. Σε υπερδοσολογία, η αιμοκάθαρση μπορεί να βοηθήσει στην απομάκρυνση της βορικοναζόλης από το σώμα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση – Παράγωγα τριαζολίου, Κωδικός ATC: J02A C03

#### Τρόπος δράσης

Η βορικοναζόλη είναι ένας αντιμυκητιασικός παράγοντας τριαζόλης. Ο κύριος τρόπος δράσης της βορικοναζόλης είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 απομεθυλίωσης της 14α-λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στο μύκητα. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλ στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη του μύκητα και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της βορικοναζόλης. Έχει βρεθεί ότι η βορικοναζόλη είναι περισσότερο εκλεκτική στα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P450 των μυκήτων, απ' ό,τι στα διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P450 των θηλαστικών.

#### Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Σε 10 θεραπευτικές μελέτες, η διάμεση τιμή των μέσων και των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ατόμων στις μελέτες αυτές ήταν 2425 ng/ml (το εύρος των τιμών μεταξύ 25 % και 75 % ήταν 1193 έως 4380 ng/ml) και 3742 ng/ml (το εύρος των τιμών μεταξύ 25% και 75% ήταν 2027 έως 6302 ng/ml), αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε κάποια θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης, της μέγιστης ή της ελάχιστης συγκέντρωσης της βορικοναζόλης στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας στις θεραπευτικές αυτές μελέτες και αυτή η σχέση δεν έχει διερευνηθεί σε μελέτες προφύλαξης.

Φαρμακοκινητικές-Φαρμακοδυναμικές αναλύσεις των δεδομένων κλινικών μελετών έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της βορικοναζόλης στο πλάσμα και τόσο των ανωμαλιών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας όσο και των οπτικών διαταραχών. Οι προσαρμογές της δόσης σε μελέτες προφύλαξης δεν έχουν διερευνηθεί.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βορικοναζόλη παρουσιάζει *in vitro* ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιασικής δράσης, με αντιμυκητιασική ισχύ έναντι ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής στη φλουκοναζόλη *C. krusei* και ανθεκτικών στελεχών των *C. glabrata* και *C. albicans*) και μυκητοκτόνο δράση έναντι όλων των ειδών *Aspergillus* που μελετήθηκαν. Επιπροσθέτως, η βορικοναζόλη παρουσιάζει *in vitro* μυκητοκτόνο δράση έναντι αναδυόμενων παθογόνων μυκήτων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων, όπως *Scedosporium* ή *Fusarium*, που παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στους υπάρχοντες αντιμυκητιασικούς παράγοντες.

Κλινική αποτελεσματικότητα, η οποία ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση, έχει αποδειχθεί για είδη *Aspergillus*, συμπεριλαμβανομένων των *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. Glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* και περιορισμένων αριθμών των *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* και *C. guilliermondii*, είδη *Scedosporium*, συμπεριλαμβανομένων των *S. apiospermum*, *S. prolificans* και είδη *Fusarium*.

Άλλες θεραπευθείσες μυκητιασικές λοιμώξεις (συχνά με είτε μερική ή πλήρη ανταπόκριση) συμπεριελάμβαναν μεμονωμένες περιπτώσεις ειδών *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, ειδών *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*,



*Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, ειδών *Penicillium*, συμπεριλαμβανομένου του *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* και ειδών *Trichosporon*, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από το *T. beigeli*.

Έχει παρατηρηθεί *in vitro* δραστηριότητα έναντι κλινικά απομονωθέντων στελεχών ειδών *Acremonium*, ειδών *Alternaria*, ειδών *Bipolaris*, ειδών *Cladophialophora* και του *Histoplasma capsulatum*, με τα περισσότερα στελέχη να αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις βορικοναζόλης εύρους από 0,05 έως 2 µg/ml.

Έχει εμφανιστεί *in vitro* δραστηριότητα στα ακόλουθα παθογόνα, αλλά η κλινική της σημασία είναι άγνωστη: είδη *Curvularia* και είδη *Sporothrix*.

### Κριτήρια ευαισθησίας

Δείγματα για καλλιέργειες μυκήτων και άλλες σχετικές εργαστηριακές εξετάσεις (ορολογικές, ιστοπαθολογικές) πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη θεραπεία, για να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν οι αιτιολογικός υπεύθυνοι μικροοργανισμοί. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινά πριν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, όμως όταν τα αποτελέσματα γίνουν γνωστά, η αντιμυκητιασική θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Τα είδη τα οποία ευθύνονται συχνότερα για την πρόκληση λοιμώξεων στους ανθρώπους περιλαμβάνουν *C. albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. Glabrata*, *C. krusei*, εκ των οποίων όλα συνήθως εμφανίζουν ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) μικρότερη του 1 mg/L για τη βορικοναζόλη.

Ωστόσο, η *in vitro* δραστηριότητα της βορικοναζόλης έναντι των ειδών *Candida* δεν είναι ομοιόμορφη. Πιο συγκεκριμένα για τη *C.glabrata*, οι MICs της βορικοναζόλης για τα απομονωθέντα ανθεκτικά στελέχη στη φλουκοναζόλη, είναι αναλογικά υψηλότερες από εκείνες για τα απομονωθέντα ευαίσθητα στελέχη στη φλουκοναζόλη. Συνεπώς, πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να ταυτοποιηθεί η *Candida* σε επίπεδο είδους. Εάν είναι διαθέσιμος έλεγχος για την αντιμυκητιασική ευαισθησία, τα αποτελέσματα των MICs μπορούν να αξιολογηθούν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ευαισθησίας, όπως έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

### EUCAST Κριτήρια ευαισθησίας

Είδη <i>Candida</i>	MIC όριο ευαισθησίας (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο)	>R (Ανθεκτικό)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Ανεπαρκή στοιχεία	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Ανεπαρκή στοιχεία	
Άλλα είδη <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Ανεπαρκή στοιχεία	

<sup>1</sup> Στέλεχη με τιμές MIC πάνω από το όριο Ευαίσθητου (S) είναι σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Οι έλεγχοι ταυτοποίησης και αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε οποιοδήποτε τέτοιο απομονωθέν στέλεχος πρέπει να επαναληφθούν και εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί το απομονωθέν στέλεχος αποστέλλεται σε εργαστήριο αναφοράς.

<sup>2</sup> Σε κλινικές μελέτες, η ανταπόκριση στη βορικοναζόλη, σε ασθενείς με λοιμώξεις *C. glabrata* ήταν 21% χαμηλότερη συγκριτικά με *C. albicans*, *C.parapsilosis* και *C.tropicalis*. Δεδομένα *in vitro* έδειξαν μια μικρή αύξηση της αντοχής της *C. glabrata* στη βορικοναζόλη.

<sup>3</sup> Σε κλινικές μελέτες, η ανταπόκριση στη βορικοναζόλη σε λοιμώξεις *C.krusei* ήταν παρόμοια με τη *C. albicans*, *C.parapsilosis* και *C. tropicalis*. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπήρχαν μόνο 9 περιπτώσεις διαθέσιμες για τη EUCAST ανάλυση, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ώστε να οριστούν

κλινικά όρια ευαισθησίας για το *C. krusei*.

<sup>4</sup> Η EUCAST δεν έχει αποφασίσει τα όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με είδη, για τη βορικοναζόλη.

### Κλινική εμπειρία

Σε αυτή την παράγραφο η επιτυχής έκβαση ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση.

#### Λοιμώξεις από Ασπεργίλλο - αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ασπεργίλλωση και κακή πρόγνωση

Η βορικοναζόλη έχει *in vitro* μυκητοκτόνο δραστηριότητα έναντι ειδών *Aspergillus*. Η αποτελεσματικότητα και το όφελος επιβίωσης της βορικοναζόλης έναντι της συμβατικής αμφοτερικίνης Β στην αρχική θεραπεία της οξείας εν τω βάθει ασπεργίλλωσης καταδείχτηκε σε μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σε 277 ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για 12 εβδομάδες. Η βορικοναζόλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως με μία δόση εφόδου των 6 mg/kg κάθε 12 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης των 4 mg/kg κάθε 12 ώρες για ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 7 ημερών. Μπορούσε τότε να γίνει μετάβαση στην από του στόματος μορφή με δόση τα 200 mg κάθε 12 ώρες. Η μέση διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας (διάμεση τιμή) με βορικοναζόλη ήταν 10 ημέρες (εύρος 2-85 ημέρες). Μετά την ενδοφλέβια θεραπεία με βορικοναζόλη, η μέση διάρκεια της από του στόματος θεραπείας (διάμεση τιμή) με βορικοναζόλη ήταν 76 ημέρες (εύρος 2-232 ημέρες).

Παρατηρήθηκε μια ικανοποιητική ολική ανταπόκριση (πλήρης ή μερική υποχώρηση όλων των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων, σημείων, ραδιογραφικών / βρογχοσκοπικών διαταραχών που ήταν παρόντα στον αρχικό έλεγχο) στο 53 % των ασθενών που έλαβαν βορικοναζόλη, συγκριτικά με το 31% των ασθενών που έλαβαν το συγκρινόμενο φάρμακο. Ο λόγος επιβίωσης 84 ημερών για τη βορικοναζόλη ήταν υψηλότερος με στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με αυτόν του συγκριτικού φαρμάκου και ένα κλινικό και στατιστικά σημαντικό όφελος παρατηρήθηκε υπέρ της βορικοναζόλης τόσο ως προς τον χρόνο μέχρι την επέλευση θανάτου όσο ως προς το χρόνο διακοπής λόγω τοξικότητας.

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τα ευρήματα από μία προγενέστερη, προοπτικά σχεδιασμένη μελέτη όπου υπήρχε θετική έκβαση σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για κακή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της νόσου μωσχεύματος έναντι ξενιστή και, ειδικότερα, εγκεφαλικών λοιμώξεων (συνήθως σχετιζόμενες με σχεδόν 100 % θνητότητα).

Οι μελέτες έχουν συμπεριλάβει εγκεφαλική, των παραρρινίων κόλπων, πνευμονική και διάχυτη ασπεργίλλωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών και συμπαγών οργάνων, αιματολογικές κακοήθειες, καρκίνο και AIDS.

#### Καντινταιμία σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα αμφοτερικίνης Β ακολουθούμενη από φλουκοναζόλη ως πρωταρχική θεραπεία της καντινταιμίας αποδείχθηκε σε μία ανοιχτή συγκριτική μελέτη. Τριακόσιοι εβδομήντα μη ουδετεροπενικοί ασθενείς (ηλικίας άνω των 12 ετών) με διαπιστωμένη καντινταιμία συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 248 από τους οποίους έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη. Εννέα άτομα από την ομάδα της βορικοναζόλης και 5 από την ομάδα της αμφοτερικίνης Β ακολουθούμενης από φλουκοναζόλη είχαν επίσης μυκητολογικά αποδεδειγμένη λοίμωξη σε εν τω βάθει ιστό. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από αυτή τη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 15 ημέρες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της μελέτης. Στην αρχική ανάλυση, η επιτυχής ανταπόκριση, όπως εκτιμήθηκε από την Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων, τυφλοποιημένη ως προς το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης, ορίστηκε ως η αποδρομή/βελτίωση σε όλα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης με εκρίζωση της *Candida* από το αίμα και τις επιμολυσμένες εστίες του εν τω βάθει ιστού 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (ΤΘ). Ασθενείς οι οποίοι δεν εκτιμήθηκαν 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας υπολογίστηκαν ως ανεπιτυχείς ανταποκρίσεις. Σε αυτή την ανάλυση, επιτυχής ανταπόκριση διαπιστώθηκε στο 41 % των ασθενών και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της θεραπείας.

Σε μία δεύτερη ανάλυση, όπου χρησιμοποιήθηκαν οι εκτιμήσεις της Επιτροπής Ελέγχου Δεδομένων στο τελευταίο αξιολογήσιμο χρονικό σημείο (TΘ ή 2, 6 ή 12 εβδομάδες μετά το TΘ) η βορικοναζόλη και το δοσολογικό σχήμα αμφοτερικίνης B ακολουθούμενης από φλουκοναζόλη είχαν ποσοστό επιτυχούς ανταπόκρισης 65% και 71% αντιστοίχως. Η εκτίμηση επιτυχούς ανταπόκρισης από τον Ερευνητή σε καθένα από αυτά τα χρονικά σημεία φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

<i>Χρονικό σημείο</i>	<i>Βορικοναζόλη (N=248)</i>	<i>Αμφοτερικίνη B → φλουκοναζόλη (N=122)</i>
<b>TΘ</b>	178 (72 %)	88 (72 %)
2 εβδομάδες μετά το TΘ	125 (50 %)	62 (51 %)
6 εβδομάδες μετά το TΘ	104 (42 %)	55 (45 %)
12 εβδομάδες μετά το TΘ	104 (42 %)	51 (42 %)

### Σοβαρές ανθεκτικές λοιμώξεις από *Candida*

Η μελέτη αποτελούνταν από 55 ασθενείς με σοβαρές ανθεκτικές συστηματικές λοιμώξεις από *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας, της διάχυτης και άλλων εν τω βάθει καντιντιάσεων), όπου η προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία, ιδιαίτερα με φλουκοναζόλη, ήταν αναποτελεσματική. Επιτυχής ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 24 ασθενείς (15 πλήρεις, 9 μερικές ανταποκρίσεις). Σε ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη στελέχη τα οποία δεν ανήκαν στο είδος *albicans*, επιτυχής έκβαση παρατηρήθηκε στις 3/3 λοιμώξεις από *C. krusei* (πλήρεις ανταποκρίσεις) και στις 6/8 λοιμώξεις από *C. glabrata* (5 πλήρεις, 1 μερική ανταπόκριση). Τα στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας υποστηρίχτηκαν από περιορισμένα στοιχεία ευαισθησίας.

### Λοιμώξεις από *Scedosporium* και *Fusarium*

Η βορικοναζόλη έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική έναντι των εξής σπανίων παθογόνων μυκήτων:

#### Είδη *Scedosporium*

Επιτυχής ανταπόκριση στη θεραπεία με βορικοναζόλη έχει παρατηρηθεί σε 16 (6 πλήρεις, 10 μερικές ανταποκρίσεις) από 28 ασθενείς με *S. apiospermum* και σε 2 (και οι δύο μερικές ανταποκρίσεις) από 7 ασθενείς με λοίμωξη από *S. prolificans*. Επιπροσθέτως, μια επιτυχής ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί σε 1 από τους 3 ασθενείς με λοίμωξη που προκλήθηκε από περισσότερους του ενός μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων ειδών *Scedosporium*.

#### Είδη *Fusarium*

Επτά (3 πλήρεις, 4 μερικές ανταποκρίσεις) από 17 ασθενείς θεραπεύτηκαν επιτυχώς με βορικοναζόλη. Από τους 7 αυτούς ασθενείς, 3 είχαν οφθαλμική, 1 παραρρινοκολπική και 3 είχαν διάχυτη λοίμωξη. Τέσσερις επιπλέον ασθενείς με *Fusarium* είχαν λοίμωξη προκαλούμενη από περισσότερους μικροοργανισμούς, 2 από αυτούς είχαν επιτυχή έκβαση.

Η πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βορικοναζόλη στις παραπάνω αναφερόμενες σπάνιες λοιμώξεις είχαν δυσανεξία, ή ήταν ανθεκτικοί στην προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία.

### Πρωτογενής προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις – Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς λήπτες HSCT χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI (διηθητική μυκητιασική λοίμωξη)

Η βορικοναζόλη συγκρίθηκε με την ιτρακοναζόλη ως πρωτογενής προφύλαξη σε μια ανοικτή, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη ενηλίκων και εφήβων ασθενών που υπεβλήθησαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη (proven) ή πιθανή (probable) διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI). Ως επιτυχία ορίστηκε η ικανότητα συνέχισης της προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης επί 100 ημέρες μετά από την HSCT (χωρίς διακοπή για διάστημα >14 ημερών) και η επιβίωση χωρίς αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI επί 180 ημέρες μετά από την HSCT. Ο τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (modified

intent-to-treat, MITT group) περιελάμβανε 465 ασθενείς που έλαβαν αλλογενές μόσχευμα αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT), όπου το 45% των ασθενών είχε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Από όλους τους ασθενείς, το 58% υποβλήθηκε σε μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Η προφύλαξη με το φάρμακο της μελέτης άρχισε αμέσως μετά από την HSCT: 224 ασθενείς έλαβαν βορικοναζόλη και 241 έλαβαν ιτρακοναζόλη. Η διάμεση διάρκεια προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης ήταν 96 ημέρες για τη βορικοναζόλη και 68 ημέρες για την ιτρακοναζόλη στην ομάδα MITT.

Τα ποσοστά επιτυχίας και άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Τελικά σημεία μελέτης	Βορικοναζόλη N=224	Ιτρακοναζόλη N=241	Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI)	Τιμή P
Επιτυχία κατά την ημέρα 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002* *
Επιτυχία κατά την ημέρα 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006* *
Συμπλήρωση τουλάχιστον 100 ημερών προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Επιβίωση έως την ημέρα 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ή πιθανής IFI έως την ημέρα 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ή πιθανής IFI έως την ημέρα 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ή πιθανής IFI κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου της μελέτης	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Κύριο τελικό σημείο της μελέτης

\*\* Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και οι τιμές p ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

Το ποσοστό IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI rate) έως την ημέρα 180 και το κύριο τελικό σημείο της μελέτης, το οποίο είναι η επιτυχία κατά την ημέρα 180, σε ασθενείς με ΟΜΛ και λήψη μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας, αντίστοιχα, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

## ΟΜΛ

Τελικά σημεία μελέτης	Βορικοναζόλη (N=98)	Ιτρακοναζόλη (N=109)	Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI)
IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI) – ημέρα 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Επιτυχία κατά την ημέρα 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Κύριο τελικό σημείο μελέτης

\*\* Με τη χρήση ορίου 5%, καταδεικνύεται μη κατωτερότητα

\*\*\*Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

## Μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας

Τελικά σημεία μελέτης	Βορικοναζόλη (N=125)	Ιτρακοναζόλη (N=143)	Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI)
IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI) – ημέρα 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Επιτυχία κατά την ημέρα 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

\* Κύριο τελικό σημείο μελέτης

\*\* Με τη χρήση ορίου 5%, καταδεικνύεται μη κατωτερότητα

\*\*\* Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

### Δευτερογενής προφύλαξη για IFI – Αποτελεσματικότητα σε λήπτες HSCT με προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI

Η βορικοναζόλη διερευνήθηκε ως δευτερογενής προφύλαξη σε μια ανοικτή, μη συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη ενήλικων ασθενών που υπεβλήθησαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) με προηγούμενη αποδεδειγμένη (proven) ή πιθανή (probable) διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI). Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό εμφάνισης αποδεδειγμένης και πιθανής IFI κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από την HSCT. Στην ομάδα MITT περιελήφθησαν 40 ασθενείς με προηγούμενη IFI, συμπεριλαμβανομένων 31 ασθενών με ασπεργίλλωση, 5 με καντιντίαση και 4 με άλλη IFI. Η διάμεση διάρκεια προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης ήταν 95,5 ημέρες στην ομάδα MITT.

Αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI αναπτύχθηκε στο 7,5% των ασθενών (3/40) κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από την HSCT, συμπεριλαμβανομένης μίας καντινταιμίας, μίας σκεδοσπορίας (και οι δύο ήταν υποτροπές προηγούμενης IFI) και μίας ζυγομυκητίασης. Το ποσοστό επιβίωσης κατά την ημέρα 180 ήταν 80,0% (32/40) και κατά το 1 έτος ήταν 70,0% (28/40).

### Διάρκεια θεραπείας

Σε κλινικές μελέτες, 705 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη για περισσότερο από 12 εβδομάδες, ενώ 164 ασθενείς έλαβαν βορικοναζόλη για πάνω από 6 μήνες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Πενήντα τρεις παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη σε δύο προοπτικές, ανοικτές επισήμανσης, μη συγκριτικές, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες. Σε μία μελέτη εισήχθησαν 31 ασθενείς με δυνατή (possible), αποδεδειγμένη (proven) ή πιθανή (probable) εν τω βάθει ασπεργίλλωση (IA), από τους οποίους οι 14 ασθενείς είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή IA και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας MITT. Στη δεύτερη μελέτη εισήχθησαν 22 ασθενείς με διηθητική καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας (ICC), και οισοφαγική καντιντίαση (EC) που απαιτούσαν είτε αρχική θεραπεία, είτε θεραπεία διάσωσης, από τους οποίους 17 συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας MITT. Για τους ασθενείς με IA τα συνολικά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (global response) στις 6 εβδομάδες ήταν 64,3% (9/14), το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 40% (2/5) για ασθενείς 2 έως <12 ετών και 77,8% (7/9) για ασθενείς 12 έως <18 ετών. Για τους ασθενείς με ICC, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης στο EOT ήταν 85,7% (6/7) και για τους ασθενείς με EC, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης στο EOT ήταν 70% (7/10). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ICC και EC σε συνδυασμό) ήταν 88,9% (8/9) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 62,5% (5/8) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

### Κλινικές μελέτες ελέγχου του διαστήματος QTc

Διεξήχθη μία συγκριτική με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης για την αξιολόγηση της επίδρασης στο διάστημα QTc σε υγιείς εθελοντές με τρεις δόσεις από του στόματος βορικοναζόλης και κετοκοναζόλης. Η μέση μέγιστη αύξηση στο QTc προσαρμοσμένη

ως προς το εικονικό φάρμακο, από την τιμή αναφοράς μετά από 800, 1200 και 1600 mg βορικοναζόλης ήταν 5,1 , 4,8 και 8,2 msec αντίστοιχα και 7,0 msec για τα 800 mg της κετοκοναζόλης. Κανείς εθελοντής σε καμία ομάδα δεν εμφάνισε αύξηση στο QTc  $\geq$  των 60 msec από την τιμή αναφοράς. Κανείς εθελοντής δεν εμφάνισε διάστημα που να ξεπερνά το όριο των 500 msec το οποίο δυνητικά έχει κλινική σημασία.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης έχει μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, σε ειδικούς πληθυσμούς και σε ασθενείς. Κατά την χορήγηση από το στόμα 200 mg ή 300 mg δύο φορές ημερησίως επί 14 ημέρες, σε ασθενείς με κίνδυνο ασπεργίλλωσης (κυρίως ασθενείς με κακοήθειες νεοπλασίες του λεμφικού ή του αιμοποιητικού συστήματος), τα παρατηρούμενα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ταχείας και συνεχούς απορρόφησης, συσσώρευσης και μη γραμμικής φαρμακοκινητικής ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης δεν είναι γραμμική λόγω του κορεσμού στο μεταβολισμό της. Αυξανόμενη της δόσης, παρατηρείται αύξηση στην ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία μεγαλύτερη από την αναλογική. Υπολογίζεται ότι, κατά μέσο όρο, αύξηση της από του στόματος δόσης από 200 mg, δύο φορές ημερησίως, σε 300 mg, δύο φορές ημερησίως, οδηγεί σε αύξηση της ποσότητας του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία ( $AUC_{\tau}$ ) κατά 2,5 φορές. Η από του στόματος δόση συντήρησης των 200 mg (ή 100 mg για ασθενείς κάτω των 40 kg) επιτυγχάνει έκθεση στη βορικοναζόλη παρόμοια με τα 3 mg/kg ενδοφλεβίως. Μία από του στόματος δόση συντήρησης των 300 mg (ή 150 mg για ασθενείς κάτω των 40 kg) επιτυγχάνει έκθεση στη βορικοναζόλη παρόμοια με τα 4 mg/kg ενδοφλεβίως. Όταν χορηγούνται οι προτεινόμενες δόσεις εφόδου ενδοφλεβίως ή από του στόματος, επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις στο πλάσμα παραπλήσιες με αυτές σε σταθεροποιημένη κατάσταση εντός του πρώτου 24ώρου της χορήγησης. Χωρίς τη χορήγηση δόσης εφόδου, η βορικοναζόλη συσσωρεύεται μετά από πολλαπλή χορήγηση, δύο φορές ημερησίως, ενώ οι σταθεροποιημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται την έκτη ημέρα στην πλειονότητα των ατόμων που μελετήθηκαν.

### Απορρόφηση

Η βορικοναζόλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) να επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών από τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βορικοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση υπολογίζεται ότι είναι 96 %. Όταν πολλαπλές δόσεις βορικοναζόλης χορηγούνται μαζί με πλούσια σε λιπαρά γεύματα, η  $C_{max}$  και η  $AUC_{\tau}$  μειώνονται κατά 34 % και 24 % αντίστοιχα. Η απορρόφηση της βορικοναζόλης δεν επηρεάζεται από αλλαγές στο γαστρικό pH.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_d$ ) για τη βορικοναζόλη υπολογίζεται ότι είναι 4,6 L/kg, υποδεικνύοντας κατανομή στους ιστούς σε μεγάλο βαθμό. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος υπολογίζεται ότι είναι 58 %. Δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού από οκτώ ασθενείς σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης έδειξε ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις βορικοναζόλης σε όλους τους ασθενείς.

### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βορικοναζόλη μεταβολίζεται από τα ισόένζυμα του ηπατικού κυτοχρώματος P450, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A4.

Η μεταξύ των ατόμων μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής της βορικοναζόλης είναι υψηλή.

Μελέτες *in vivo* έδειξαν ότι το CYP2C19 παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της βορικοναζόλης. Το ένζυμο αυτό εμφανίζει γενετικό πολυμορφισμό. Για παράδειγμα, 15-20 % των Ασιατικών πληθυσμών αναμένεται να εμφανίσουν πλημμελή μεταβολισμό. Για τους Καυκάσιους και τους Μαύρους ο επιπολασμός του πλημμελούς μεταβολισμού είναι 3-5 %. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές Καυκάσιους και Ιάπωνες, έδειξαν ότι στα άτομα με πλημμελή μεταβολισμό η ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία ( $AUC_t$ ) είναι κατά μέσο όρο 4 φορές μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα ομόζυγα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε άτομα ετερόζυγα ως προς τον εκτεταμένο μεταβολισμό, η ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία είναι κατά μέσο όρο 2 φορές μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα ομόζυγα ως προς τον εκτεταμένο μεταβολισμό άτομα.

Ο κύριος μεταβολίτης της βορικοναζόλης είναι το N-οξειδίο, το οποίο εκπροσωπεί το 72 % των κυκλοφορούντων ραδιοεπισημασμένων μεταβολιτών στο πλάσμα. Ο μεταβολίτης αυτός έχει ελάχιστη αντιμικητιασική δραστηριότητα και δεν συνεισφέρει στη συνολική αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης.

### Αποβολή

Η βορικοναζόλη εξαλείφεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από το 2 % της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Μετά τη χορήγηση μιας ραδιοσημασμένης δόσης βορικοναζόλης, το ποσοστό της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν περίπου 80 % μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες χορηγήσεις και το 83 % στα ούρα μετά από πολλαπλές χορηγήσεις από του στόματος. Το μέγιστο μέρος της συνολικής ραδιενέργειας (> 94 %) απεκκρίνεται τις πρώτες 96 ώρες μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) της βορικοναζόλης είναι δοσοεξαρτώμενος και είναι περίπου 6 ώρες για δόση 200 mg (από του στόματος). Λόγω της μη-γραμμικής φαρμακοκινητικής, ο τελικός χρόνος ημιζωής δεν είναι χρήσιμος για την πρόβλεψη της συσσώρευσης ή της απομάκρυνσης της βορικοναζόλης.

### Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

#### *Φύλο*

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η  $C_{max}$  και η  $AUC_t$  σε υγιείς νέες γυναίκες ήταν 83 % και 113 % υψηλότερες, αντίστοιχα, από ό,τι σε υγιείς νέους άνδρες (18 – 45 ετών). Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη  $C_{max}$  και την  $AUC_t$  μεταξύ υγιών ηλικιωμένων ανδρών και υγιών ηλικιωμένων γυναικών ( $\geq 65$  ετών).

Στο κλινικό πρόγραμμα δεν έγιναν προσαρμογές της δοσολογίας βάσει του φύλου. Η ασφάλεια και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς ήταν όμοιες. Επομένως δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

#### *Ηλικιωμένοι*

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η  $C_{max}$  και η  $AUC_t$  σε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες, ( $\geq 65$  ετών) ήταν 61 % και 86 % υψηλότερες, αντίστοιχα, από ό,τι σε υγιείς νέους άνδρες (18 – 45 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη  $C_{max}$  και στην  $AUC_t$  μεταξύ υγιών ηλικιωμένων γυναικών ( $\geq 65$  ετών) και υγιών νέων γυναικών (18 – 45 ετών).

Στις θεραπευτικές μελέτες δεν έγινε προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της ηλικίας. Η ασφάλεια της βορικοναζόλης μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ασθενών ήταν όμοια και επομένως δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι συνιστώμενες δόσεις σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς βασίζονται σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεδομένων που προήλθαν από πληθυσμό 112 ανοσοκατασταλαμένων παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως <12 ετών και 26 ανοσοκατασταλαμένων έφηβων ασθενών ηλικίας 12 έως <17 ετών. Σε 3 φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό, αξιολογήθηκαν πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 3, 4, 6, 7 και 8 mg/kg δύο φορές ημερησίως και πολλαπλές από του στόματος δόσεις (με τη χρήση του πόσιμου εναιωρήματος) των 4 mg/kg, 6 mg/kg και 200 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε εφήβους, αξιολογήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου των 6 mg/kg ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα ακολουθούμενες από ενδοφλέβια δόση των 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως και 300 mg από του στόματος δισκία δύο φορές ημερησίως. Στους παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων του πληθυσμού σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Μία σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των παιδιατρικών και ενήλικων πληθυσμών, κατέδειξε ότι η προβλεπόμενη ολική έκθεση ( $AUC_t$ ) σε παιδιά, μετά τη χορήγηση μίας 9 mg/kg ενδοφλέβιας δόσης εφόδου, ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων, μετά τη χορήγηση μίας 6 mg/kg ενδοφλέβιας δόσης εφόδου. Οι προβλεπόμενες ολικές εκθέσεις σε παιδιά μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίων δόσεων συντήρησης των 4 και 8 mg/kg δύο φορές ημερησίως, ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων, μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίων δόσεων των 3 και 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Η προβλεπόμενη ολική έκθεση σε παιδιά μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης συντήρησης των 9 mg/kg (μέγιστη των 350 mg) δύο φορές ημερησίως, ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης των 200 mg δύο φορές ημερησίως. Μία ενδοφλέβια δόση των 8 mg/kg θα παράσχει έκθεση στη βορικοναζόλη περίπου 2 φορές υψηλότερη από μία από του στόματος δόση των 9 mg/kg.

Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση συντήρησης σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες, αντανακλά την μεγαλύτερη δυνατότητα κάθαρσης στους παιδιατρικούς ασθενείς λόγω της υψηλότερης αναλογίας μάζας ήπατος προς μάζα σώματος. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενδέχεται ωστόσο να είναι περιορισμένη σε παιδιατρικούς ασθενείς με δυσαπορρόφηση και πολύ χαμηλό σωματικό βάρος για την ηλικία τους. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση της βορικοναζόλης.

Οι εκθέσεις στη βορικοναζόλη στην πλειονότητα των έφηβων ασθενών ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων οι οποίοι λάμβαναν τα ίδια δοσολογικά σχήματα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε χαμηλότερη έκθεση στη βορικοναζόλη σε μερικούς νέους εφήβους με χαμηλό βάρος σώματος σε σύγκριση με τους ενήλικες. Είναι πιθανό αυτοί οι ασθενείς να μεταβολίζουν τη βορικοναζόλη με τρόπο πλέον παρόμοιο με αυτόν των παιδιών από ότι με των ενηλίκων. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης επί του πληθυσμού, έφηβοι ηλικίας 12 έως 14 ετών με βάρος μικρότερο των 50 kg πρέπει να λαμβάνουν παιδιατρικές δόσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσεως από το στόμα (200 mg) σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) έως βαριά (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Η πρωτεϊνική σύνδεση της βορικοναζόλης στο πλάσμα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα (200 mg) σε άτομα με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh A και B) η  $AUC$  αυξήθηκε κατά 233 % σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η πρωτεϊνική σύνδεση της βορικοναζόλης δεν επηρεάστηκε από την επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η  $AUC_t$  ήταν όμοια σε άτομα με μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh B), οι οποίοι έλαβαν μία δόση συντήρησης 100 mg δύο φορές την ημέρα και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν 200 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική κίρρωση (Child-



Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με βορικοναζόλη υπέδειξαν το ήπαρ ως όργανο-στόχο. Εμφανίστηκε ηπατοτοξικότητα σε εκθέσεις στο πλάσμα όμοιες με αυτές οι οποίες επιτυγχάνονται σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, ομοίως με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Σε αρουραίους, ποντίκια και σκύλους, η βορικοναζόλη επίσης προκάλεσε ελάχιστες αδρενεργικές αλλαγές. Οι συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες αναπαραγωγής, η βορικοναζόλη αποδείχθηκε τερατογόνος σε αρουραίους και εμβρυοτοξική σε κουνέλια σε συστηματική έκθεση ίση με αυτή που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις. Στη μελέτη προ- και μετεμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις, η βορικοναζόλη επιμήκυνε τη διάρκεια της κυοφορίας και του τοκετού και προκλήθηκε δυστοκία με συνεπαγόμενη μητρική θνησιμότητα και μείωση της περιγεννητικής επιβίωσης των νεογνών. Η επίδραση στον τοκετό πιθανόν προκαλείται μέσω μηχανισμών οι οποίοι είναι ειδικοί για το κάθε είδος, αφορούν στη μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης και συμφωνούν με τα αποτελέσματα που παρατηρούνται με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες της ομάδας των αζολών. Η χορήγηση βορικοναζόλης δεν προκάλεσε διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη  
Προξελατινοποιημένο άμυλο  
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη  
Ποβιδόνη  
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Τριακετίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο σε κουτιά των 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο μίας δόσης σε συσκευασίες των 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 ή 100x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Βορικοναζόλη Accord 50 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία

EU/1/13/835/001-009,  
EU/1/13/835/019-024

Βορικοναζόλη Accord 200 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων. <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**  
Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Limited,  
Sage House,  
319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex,  
HA1 4HF,  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την κατάθεση των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και τυχόν επόμενες ενημερώσεις που έχουν δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στη ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**
  - Φυλλάδιο ερωτήσεων και απαντήσεων για τον επαγγελματία υγείας (HCP), σχετικά με τη φωτοτοξικότητα, το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο(SCC) και την ηπατοτοξικότητα
    - Συμβουλεύει τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τους κινδύνους της φωτοτοξικότητας, του καρκινώματος του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο και της ηπατοτοξικότητας που σχετίζονται με τη χρήση της βορικοναζόλης.
    - Παρέχει στους επαγγελματίες υγείας τις τρέχουσες συστάσεις για την παρακολούθηση και διαχείριση των κινδύνων αυτών.
    - Υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας τον κατάλογο ελέγχου του επαγγελματία υγείας (HCP checklist) και την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς (Patient Alert Card), καθώς και τον τρόπο λήψης πρόσθετων αντιγράφων.
  - Κατάλογος ελέγχου του επαγγελματία υγείας για την φωτοτοξικότητα, το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο(SCC) και την ηπατοτοξικότητα:
    - Υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας τους κινδύνους φωτοτοξικότητας, καρκινώματος του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο και ηπατοτοξικότητας που έχουν αναφερθεί με τη χρήση της βορικοναζόλης.
    - Παρέχει στους επαγγελματίες υγείας τις τρέχουσες συστάσεις για την παρακολούθηση και διαχείριση των κινδύνων αυτών.
    - Υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας να συζητούν με τον ασθενή/πάροχο φροντίδας τους κινδύνους φωτοτοξικότητας/καρκινώματος του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο και ηπατοτοξικότητας, τι θα πρέπει να προσέχουν, καθώς τον τρόπο και το πότε θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση βοήθεια.
    - Υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας να παρέχουν μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς στον ασθενή.
  - Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για την φωτοτοξικότητα και το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC):
    - Υπενθυμίζει στους ασθενείς τον κίνδυνο φωτοτοξικότητας και καρκινώματος του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο.
    - Υπενθυμίζει στους ασθενείς το πότε και το πώς να αναφέρουν τα σχετικά σημεία και συμπτώματα φωτοτοξικότητας και καρκίνου του δέρματος.
    - Υπενθυμίζει στους ασθενείς να λάβουν μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των δερματικών αντιδράσεων και του καρκινώματος του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (αποφεύγοντας την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως χρησιμοποιώντας αντηλιακό και προστατευτικό ρουχισμό) και να ενημερώνουν τους επαγγελματίες υγείας εάν παρουσιάσουν σχετικές ανωμαλίες του δέρματος.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΚΟΥΤΙ (Συσκευασία με κυψέλες για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg – Συσκευασία των 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Βορικοναζόλη

### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg βορικοναζόλης.

### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χρήση.

### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.



**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Voriconazole Accord #50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ (Φύλλο κυψέλης για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg (όλες οι συσκευασίες κυψέλης))

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Βορικοναζόλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΚΟΥΤΙ (Συσκευασία με κυψέλες για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg – Κουτί των 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Βορικοναζόλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg βορικοναζόλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Voriconazole Accord #200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ (Φύλλο κυψέλης για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg (όλες οι συσκευασίες κυψέλης))

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Βορικοναζόλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
Βορικοναζόλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήση. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Voriconazole Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Voriconazole Accord
3. Πώς να πάρετε το Voriconazole Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Voriconazole Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Voriconazole Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Voriconazole Accord περιέχει τη δραστική ουσία βορικοναζόλη. Το Voriconazole Accord είναι ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο. Δρα θανατώνοντας ή αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μυκήτων που προκαλούν λοιμώξεις.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών (ενηλίκων και παιδιών άνω των 2 ετών) με:

- εν τω βάθει ασπεργίλλωση (ένας τύπος μυκητιασικής λοίμωξης, που οφείλεται σε είδη *Aspergillus*),
- καντινταιμία (άλλος τύπος μυκητιασικής λοίμωξης που οφείλεται σε είδη *Candida*) σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς (ασθενείς χωρίς παθολογικά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων),
- σοβαρές εν τω βάθει, λοιμώξεις από είδη *Candida*, όταν ο μύκητας είναι ανθεκτικός στη φλουκοναζόλη (ένα άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο),
- σοβαρές μηκητιασικές λοιμώξεις που προκαλούνται από είδη *Scedosporium* ή *Fusarium* (2 διαφορετικά είδη μυκήτων).

Το Voriconazole Accord προορίζεται για ασθενείς με επιδεινούμενες, πιθανώς επαπειλούσες τη ζωή, μυκητιασικές λοιμώξεις.

Πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Το προϊόν αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον υπό την επίβλεψη του γιατρού.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Voriconazole Accord

#### Μην πάρετε το Voriconazole Accord

Σε περίπτωση αλλεργίας στη βορικοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή ή φυτικά φάρμακα. Δεν πρέπει να πάρετε τα φάρμακα της ακόλουθης λίστας την περίοδο που παίρνετε το Voriconazole Accord:

- Τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για την αλλεργία)
- Αστεμιζόλη ( χρησιμοποιείται για την αλλεργία)
- Σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικά προβλήματα)
- Πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ψυχικών παθήσεων)
- Κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τις καρδιακές αρρυθμίες)
- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Εφαβιρένζη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία κατά του AIDS) σε δόσεις των 400 mg και άνω, 1 φορά ημερησίως
- Καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση σπασμών)
- Φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση σοβαρής αϋπνίας και σπασμών)
- Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, χρησιμοποιούνται για την ημικρανία)
- Σιρόλιμους (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση)
- Ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία κατά του AIDS) σε δόσεις των 400 mg και άνω, 2 φορές ημερησίως
- St John's Wort (φυτικό συμπλήρωμα)

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Voriconazole Accord εάν:

- είχατε αλλεργική αντίδραση σε άλλες αζόλες.
- πάσχετε ή πάσχατε ποτέ από ηπατική νόσο. Εάν έχετε ηπατική νόσο, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μία χαμηλότερη δόση Voriconazole Accord. Ο γιατρός σας θα πρέπει επίσης να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία, ενώ είστε υπό θεραπεία με Voriconazole Accord, με εξετάσεις αίματος.
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε καρδιομυοπάθεια, ανώμαλο καρδιακό ρυθμό, βραδυκαρδία ή μία ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) η οποία ονομάζεται «σύνδρομο μακρού QTc».

Θα πρέπει να αποφεύγετε οποιαδήποτε έκθεση σε ηλιακό φως και την έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις επιφάνειες του δέρματος που είναι εκτεθειμένες στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF), καθώς μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στις υπεριώδεις ακτίνες του ήλιου. Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν επίσης για τα παιδιά.

Ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Voriconazole Accord:

- ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, αν αναπτύξετε
  - έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία
  - σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή φυσαλλίδες
  - πόνο στα οστά.
- 

Εάν εμφανίσετε διαταραχές του δέρματος, όπως περιγράφονται παραπάνω, ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε έναν δερματολόγο, ο οποίος μετά την επίσκεψη μπορεί να αποφασίσει ότι είναι σημαντικό να έχετε παρακολούθηση σε τακτική βάση. Υπάρχει μικρή πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος με τη μακροχρόνια χρήση του Voriconazole Accord.

ο γιατρός σας πρέπει να παρακολουθεί την ηπατική και νεφρική λειτουργία σας με εξετάσεις αίματος.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Voriconazole Accord δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Voriconazole Accord

Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμη και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

- Μερικά φάρμακα, όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Voriconazole Accord, μπορούν να επηρεάσουν τη δράση του Voriconazole Accord, ή μπορεί το Voriconazole Accord να επηρεάσει τη δράση τους.

Πείτε στο γιατρό σας εάν παίρνετε το παρακάτω φάρμακο, καθώς η ταυτόχρονη θεραπεία με το Voriconazole Accord πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγεται:

- Ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ιού HIV) σε δόσεις των 100 mg 2 φορές ημερησίως

Πείτε στο γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς η ταυτόχρονη θεραπεία με το Voriconazole Accord πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό, και μπορεί να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της βορικοναζόλης:

- Ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης). Εάν λαμβάνετε ήδη θεραπεία με ριφαμπουτίνη, θα χρειαστεί να παρακολουθούνται οι εξετάσεις αίματός σας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριφαμπουτίνη.
- Φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας). Εάν λαμβάνετε ήδη θεραπεία με φαινυτοΐνη, θα χρειαστεί να παρακολουθείται η συγκέντρωση της φαινυτοΐνης στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Voriconazole Accord και μπορεί να αναπροσαρμοστεί η δόση σας.

Πείτε στο γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς μπορεί να απαιτείται αναπροσαρμογή ή παρακολούθηση για να ελεγχθεί εάν τα φάρμακα και/ή το Voriconazole Accord εξακολουθούν να έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα:

- Βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά (π.χ. φαινπροκουμόνη, ασενοκουμαρόλη, χρησιμοποιούνται για την ελάττωση της πηκτικότητας του αίματος)
- Κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση)
- Τακρόλιμους (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση)
- Σουλφονουρίες (π.χ. τολβουταμίδη, γλιπιζίδη και γλιβουρίδη) (χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη)
- Στατίνες (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης)
- Βενζοδιαζεπίνες (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη) (χρησιμοποιούνται για σοβαρές καταστάσεις αϋπνίας και άγχους)
- Ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ελκών)
- Από του στόματος αντισυλληπτικά (εάν λαμβάνετε Voriconazole Accord ενώ χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως)
- Αλκαλοειδή της Vinca (π.χ. βινκριστίνη και βιμπλαστίνη) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρκίνου)
- Ινδιναβίρη και άλλους αναστολείς της HIV πρωτεάσης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV)
- Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (π.χ. εφαβιρένζη, ντελαβιρδίνη, νεβιραπίνη) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV) (κάποιες δόσεις της εφαβιρένζης ΔΕΝ μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα με το Voriconazole Accord)
- Μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εθισμού στην ηρωίνη)

- Αλφαιτανίλη και φαιτανύλη και άλλα βραχείας δράσης οπιοειδή όπως σουφαιτανίλη (παυσίπονα που χρησιμοποιούνται στις χειρουργικές επεμβάσεις)
- Οξυκωδόνη και άλλα μακράς διάρκειας οπιοειδή όπως υδροκωδόνη (χρησιμοποιούνται σε μέτριο έως σοβαρό πόνο)
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πόνου και φλεγμονής)
- Φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται στις μυκητιασικές λοιμώξεις)
- Everolimus (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προχωρημένου νεφρικού καρκίνου και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς)

### Κύηση και θηλασμός

Το Voriconazole Accord δεν πρέπει να λαμβάνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας, εάν μείνετε έγκυος την περίοδο που παίρνετε το Voriconazole Accord.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Voriconazole Accord μπορεί να προκαλέσει θόλωση της όρασης ή δυσάρεστη αίσθηση στην έκθεση στο φως. Όταν αυτό σας συμβεί, να μην οδηγήσετε ή μη χειριστείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

### Το Voriconazole Accord περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Voriconazole Accord.

## 3. Πώς να πάρετε το Voriconazole Accord

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη δόση σας ανάλογα με το βάρος σας και το είδος της λοίμωξης που έχετε.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών) είναι η ακόλουθη:

	Δισκία	
	Ασθενείς 40 kg και άνω	Ασθενείς κάτω των 40 kg
<b>Δόση για τις πρώτες 24 ώρες</b> (Δόση Εφόδου)	400 mg κάθε 12 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες	200 mg κάθε 12 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες
<b>Δόση μετά τις πρώτες 24 ώρες</b> (Δόση Συντήρησης)	200 mg δύο φορές την ημέρα	100 mg δύο φορές την ημέρα

Ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει την ημερήσια δόση στα 300 mg δύο φορές ημερησίως.

Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση εάν έχετε ήπια έως μέτρια κίρρωση.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η συνιστώμενη δόση για παιδιά και εφήβους είναι η ακόλουθη:

	Δισκία	
		Παιδιά ηλικίας από 2 έως μικρότερα των 12 ετών και έφηβοι ηλικίας από 12 έως 14 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg
<b>Δόση για τις πρώτες 24 ώρες</b> (Δόση Εφόδου)	Η θεραπεία σας θα ξεκινήσει ως έγχυση	400 mg κάθε 12 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες
<b>Δόση μετά τις πρώτες 24 ώρες</b> (Δόση Συντήρησης)	9 mg/kg δύο φορές ημερησίως (μία μέγιστη δόση των 350 mg δύο φορές ημερησίως)	200 mg δύο φορές την ημέρα

Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την ημερήσια δόση.

- Δισκία πρέπει να δίνονται μόνο εάν το παιδί είναι ικανό να καταπιεί δισκία.

Να παίρνετε τα δισκία τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά το γεύμα. Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο μαζί με λίγο νερό.

Εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε Voriconazole Accord για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει να σας χορηγεί το Voriconazole Accord εάν εσείς ή το παιδί σας αναπτύξετε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Voriconazole Accord από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από όσα γράφει η συνταγή σας (ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δισκία σας) πρέπει να συμβουλευτείτε κάποιο γιατρό ή να πάτε αμέσως στο πλησιέστερο εφημερεύον νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας το κουτί των δισκίων Voriconazole Accord. Μπορεί να εμφανίσετε μη φυσιολογική δυσανεξία στο φως ως αποτέλεσμα του να πάρετε μεγαλύτερη δόση Voriconazole Accord από την κανονική.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Voriconazole Accord**

Είναι σημαντικό να παίρνετε κανονικά τα δισκία σας Voriconazole Accord την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας στην ώρα της. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Voriconazole Accord**

Όπως αποδείχθηκε, όταν παίρνετε όλες τις δόσεις σας στη σωστή ώρα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά η δραστηριότητα του φαρμάκου σας. Επομένως, εκτός και αν ο γιατρός σας πει να σταματήσετε την αγωγή, είναι σημαντικό να συνεχίζετε να παίρνετε σωστά το Voriconazole Accord, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναγράφονται πιο πάνω.

Να συνεχίσετε να παίρνετε το Voriconazole Accord μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε. Μην σταματήσετε νωρίς τη θεραπεία, γιατί η λοίμωξή σας μπορεί να μην έχει θεραπευτεί. Οι ασθενείς με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα ή αυτοί με δύσκολες λοιμώξεις ίσως χρειασθούν μακροχρόνια θεραπεία για να αποφευχθεί η υποτροπή της λοίμωξης.

Όταν σταματήσει η θεραπεία με το Voriconazole Accord από το γιατρό σας, δεν πρέπει να εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά πάσα πιθανότητα θα είναι ήπιες και παροδικές. Παρ' όλα αυτά, κάποιες μπορεί να είναι σοβαρές και να απαιτήσουν ιατρική παρακολούθηση.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – Σταματήστε να παίρνετε το Voriconazole Accord και δείτε αμέσως έναν γιατρό**

- Εξάνθημα
- Ίκτερος, Μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας
- Παγκρεατίτιδα

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Οπτική βλάβη (μεταβολή στην όραση συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, μεταβολών στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, μη φυσιολογικής δυσανεξίας στην οπτική αντίληψη του φωτός, αχρωματοψίας, οφθαλμικής διαταραχής, όρασης δίκην φωτοστεφάνου, νυκταλωπίας, όρασης κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, όρασης με σπινθηρισμούς, αύρας φωτός, μείωσης οπτικής οξύτητας, λάμποντος βλέμματος, απώλειας μέρους του συνήθους οπτικού πεδίου, κηλίδων μπροστά από τα μάτια)
- Πυρετός
- Εξάνθημα
- Ναυτία, έμετος, διάρροια
- Πονοκέφαλος
- Πρήξιμο στα άκρα
- Πόνος στο στομάχι
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων, φλεγμονή των ούλων, ρίγη, αδυναμία
- Χαμηλοί αριθμοί μερικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων σημαντικών μειώσεων, ερυθροκυττάρων (ορισμένες φορές ανοσοεξαρτώμενοι) ή/και λευκοκυττάρων (ορισμένες φορές με πυρετό), χαμηλοί αριθμοί των κυττάρων που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος
- Χαμηλή γλυκόζη αίματος, χαμηλό κάλιο αίματος, χαμηλό νάτριο αίματος
- Άγχος, κατάθλιψη, σύγχυση, διέγερση, αϋπνία, ψευδαισθήσεις
- Σπασμοί, τρόμος ή μη ελεγχόμενες κινήσεις των μυών, μυρμηγκιασμα ή παθολογική αίσθηση του δέρματος, αυξημένος μυϊκός τόνος, υπνηλία, ζάλη
- Αιμορραγία στο μάτι
- Προβλήματα καρδιακού ρυθμού περιλαμβανομένου του πολύ γρήγορου καρδιακού ρυθμού, πολύ αργού καρδιακού ρυθμού, λιποθυμία, χαμηλή πίεση, φλεγμονή φλέβας (η οποία μπορεί να σχετίζεται με το σχηματισμό θρόμβου στο αίμα)
- Οξεία δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος, οίδημα του προσώπου (στόμα, χείλη και γύρω από τα μάτια), συσσώρευση υγρών στους πνεύμονες
- Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, φλεγμονή των χειλέων
- Ίκτερος, φλεγμονή του ήπατος και ηπατική βλάβη

- Εξανθήματα του δέρματος που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές φυσαλίδες και ξεφλούδισμα του δέρματος που χαρακτηρίζονται από μια επίπεδη, ερυθρή περιοχή του δέρματος που καλύπτεται από μικρά συρρέοντα οζίδια, ερυθρότητα του δέρματος
- Κνησμός
- Απώλεια μαλλιών
- Οσφυαλγία
- Νεφρική ανεπάρκεια, αίμα στα ούρα, μεταβολές στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Γριπώδη συμπτώματα, ερεθισμός και φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα που προκαλεί διάρροια που σχετίζεται με αντιβιοτικά, φλεγμονή των λεμφαγγείων
- Φλεγμονή του λεπτού ιστού που επικαλύπτει το εσωτερικό τοίχωμα της κοιλιάς και καλύπτει τα κοιλιακά όργανα
- Διογκωμένοι λεμφαδένες (επώδυνοι ορισμένες φορές), ανεπάρκεια του αιματοποιητικού μυελού, αύξηση του αριθμού των ηωσινόφιλων
- Ελαττωμένη λειτουργία των επινεφριδίων, υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου
- Παθολογική εγκεφαλική λειτουργία, συμπτώματα τύπου Parkinson, βλάβη νεύρου που προκαλεί μουδιάσματα, άλγος, μυρμηγκιασμα ή καύσο στα χέρια ή τα πόδια
- Προβλήματα με την ισορροπία ή τον συντονισμό
- Εγκεφαλικό οίδημα
- Διπλωπία, σοβαρές καταστάσεις του οφθαλμού που περιλαμβάνουν: πόνο και φλεγμονή των οφθαλμών και των βλεφάρων, παθολογική κίνηση του οφθαλμού, βλάβη του οπτικού νεύρου που οδηγεί σε μείωση της όρασης, οίδημα της οπτικής θηλής
- Μειωμένη ευαισθησία στην αφή
- Μη φυσιολογική αίσθηση της γεύσης
- Δυσκολίες στην ακοή, εμβοές των ώτων, ίλιγγος
- Φλεγμονή ορισμένων εσωτερικών οργάνων – πάγκρεας και δωδεκαδάκτυλο, οίδημα και φλεγμονή της γλώσσας
- Διογκωμένο ήπαρ, ηπατική ανεπάρκεια, νόσος της χοληδόχου κύστης, χολόλιθοι
- Φλεγμονή των αρθρώσεων, φλεγμονή των φλεβών κάτω από το δέρμα (η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δημιουργία θρόμβου αίματος)
- Φλεγμονή του νεφρού, πρωτεΐνες στα ούρα, βλάβη του νεφρού
- Πολύ γρήγορος καρδιακός ρυθμός ή έκτακτες συστολές, ορισμένες φορές με ακανόνιστα ηλεκτρικά ερεθίσματα
- Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- Αύξηση χοληστερόλης αίματος, αύξηση ουρίας αίματος
- Αλλεργικές αντιδράσεις δέρματος (ορισμένες φορές βαριάς μορφής), που περιλαμβάνουν απειλητική για τη ζωή κατάσταση του δέρματος που προκαλεί επώδυνες φυσαλίδες και έλκη του δέρματος και των βλεννογόνων, ειδικά στο στόμα, φλεγμονή του δέρματος, κνίδωση, ηλιακό έγκαυμα ή βαριάς μορφής δερματική αντίδραση μετά από έκθεση σε φως ή στον ήλιο, ερυθρότητα και ερεθισμό του δέρματος, ερυθρό ή μωβ δυσχρωματισμό του δέρματος που μπορεί να έχει προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, έκζεμα
- Αντίδραση της θέσης έγχυσης
- Αλλεργική αντίδραση ή υπερβολική ανοσολογική απάντηση

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ανθρώπους

- Υπερλειτουργικός θυρεοειδής αδένου
- Επιδείνωση της εγκεφαλικής λειτουργίας η οποία αποτελεί σοβαρή επιπλοκή πάθησης του ήπατος
- Απώλεια των περισσότερων ινών του οπτικού νεύρου, θολερότητα κερατοειδούς, ακούσια κίνηση του οφθαλμού
- Πομπολυγώδης φωτοευαισθησία

- Διαταραχή κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται σε μέρος του περιφερικού νευρικού συστήματος
- Προβλήματα του καρδιακού ρυθμού ή της καρδιακής αγωγιμότητας (μερικές φορές απειλητικά για τη ζωή)
- Απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση
- Διαταραχή του συστήματος πήξης του αίματος
- Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (μερικές φορές βαριάς μορφής), οι οποίες περιλαμβάνουν ταχύτατο πρήξιμο (οίδημα) του χορίου, του υποδόριου ιστού, των βλεννογόνων και των υποβλεννογόνιων ιστών, κνησμώδεις ή επώδυνες βλάβες παχέος, ερυθρού δέρματος με ασημί δερματικές φολίδες, ερεθισμό του δέρματος και των βλεννογόνων, απειλητική για τη ζωή κατάσταση του δέρματος που προκαλεί την αποκόλληση μεγάλων τμημάτων της επιδερμίδας, της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος, από τις στιβάδες του δέρματος που βρίσκονται κάτω από αυτήν
- Μικρές ξηρές φολιδωτές δερματικές πλάκες, ορισμένες φορές παχιές με αιχμές ή «κερατοειδείς σχηματισμούς»

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:

- Φακίδες και κεχρωσμένες κηλίδες

Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων η συχνότητα δεν είναι γνωστή, αλλά θα πρέπει να αναφερθούν άμεσα στον γιατρό σας:

- Καρκίνος του δέρματος
- Φλεγμονή των ιστών που περιβάλλουν το οστό
- Ερυθρές, φολιδώδεις βλάβες ή δακτυλιοειδείς βλάβες του δέρματος οι οποίες μπορεί να αποτελούν σύμπτωμα μιας αυτοάνοσης πάθησης που ονομάζεται δερματικός ερυθρηματώδης λύκος

Επειδή είναι γνωστό ότι το Voriconazole Accord επηρεάζει το ήπαρ και τα νεφρά, ο γιατρός σας πρέπει να παρακολουθεί την ηπατική και νεφρική σας λειτουργία με εξετάσεις αίματος. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε κάποιο πόνο στο στομάχι, ή εάν οι κενώσεις σας έχουν διαφορετική σύσταση.

Έχουν υπάρξει αναφορές καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Voriconazole Accord για μεγάλες χρονικές περιόδους.

Το ηλιακό έγκαυμα ή η σοβαρή δερματική αντίδραση μετά από έκθεση σε φως ή στον ήλιο παρουσιάστηκε πιο συχνά σε παιδιά. Εάν εσείς ή το παιδί σας αναπτύξετε διαταραχές του δέρματος, ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε δερματολόγο, ο οποίος μετά από συζήτηση μπορεί να αποφασίσει ότι είναι σημαντικό να παρακολουθείστε τακτικά εσείς ή το παιδί σας. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε επίσης συχνότερα σε παιδιά.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες επιμένει ή σας προκαλεί πρόβλημα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, **μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Voriconazole Accord**



Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες διατήρησης για αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Voriconazole Accord**

- Η δραστική ουσία είναι η βορικοναζόλη. Κάθε δισκίο περιέχει είτε 50 mg βορικοναζόλης (για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole Accord 50 mg) ή 200 mg βορικοναζόλης (για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole Accord 200 mg).
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, προζελατινοποιημένο άμυλο, νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη, ποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο που αποτελούν τον πυρήνα του δισκίου και υπρομελλόζη, διοξειδίο του τιτανίου (E171), μονοϋδρική λακτόζη και τριακετίνη που αποτελούν την επικάλυψη.

### **Εμφάνιση του Voriconazole Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Voriconazole Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται ως λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά δισκία, διαμέτρου περίπου 7,0 mm με την ένδειξη “V50” χαραγμένη στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη.

Το Voriconazole Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται ως λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή δισκία, με μήκος περίπου 15,6 mm και πλάτος 7,8 mm, με την ένδειξη “V200” χαραγμένη στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole Accord 50 mg και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole Accord 200 mg διατίθενται σε συσκευασίες των 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 και 100 ή σε συσκευασίες κυψέλης μίας δόσης (από PVC / Αλουμίνιο) που περιέχουν 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 ή 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

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

### **Παραγωγός**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmadox Healthcare Ltd,  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Μάλτα

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά: {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>