CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rekonstytucji proszku 1 mL roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Po przygotowaniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka zawiera 3595,20 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Voriconazole Accord, lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w:

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).
Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Voriconazole Accord należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia należy monitorować i w razie potrzeby korygować przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby Voriconazole Accord był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

Voriconazole Accord jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

Leczenie

Dorośli

Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej dożylnie lub doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń worykonazolu w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%; patrz punkt 5.2), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

	Dożylnie	**Doustnie**	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

***** Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem, przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne umożliwiające określenie bezpieczeństwa stosowania podawanego dożylnie hydroksypropylobetadeksu w leczeniu długotrwałym są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki (dorośli)

Jeśli pacjent nie toleruje dożylnej dawki 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dawka ta powinna być zmniejszona do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Jeżeli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, można zwiększyć doustną dawkę podtrzymującą do 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg dawka doustna może być zwiększona do 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia zwiększoną dawką, dawkę doustną należy zmniejszać stopniowo o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę (lub 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg).

W przypadku profilaktycznego stosowania, patrz niżej.

Dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodsza młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg)

Dawkowanie worykonazolu u młodszej młodzieży powinno być takie samo jak u dzieci, gdyż ich metabolizm jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

	Dożylnie	Doustnie
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)

Uwaga: Powyższy schemat dawkowania ustalono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat i 26- osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do < 17 lat.

Zaleca się rozpoczęcie terapii drogą dożylną. Schemat dawkowania doustnego należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej populacji dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Pozostałe podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat i o masie ciała ≥50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)
Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

Dostosowanie dawki [dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodsza młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg)]
W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy redukować stopniowo o 1 mg/kg mc.

Stosowanie u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek nie było badane (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci
Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Czas trwania stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy oraz uzależniony od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, ang. Invasive fungal infection), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. Graft versus host disease), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie
Zalecany schemat dawkowania przy profilaktyce jest taki sam, jak dla leczenia w odpowiednich grupach wiekowych. Patrz tabele leczenia powyżej.

Czas trwania profilaktyki
Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu dłużej niż przez 180 dni.

W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne umożliwiające określenie bezpieczeństwa stosowania podawanego dożylnie hydroksypropylobetadeksu w leczeniu długotrwałym są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki
Podczas stosowania profilaktycznie nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub

wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Modyfikacja dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi lekami
Ryfabutyna lub fenytoina mogą być stosowane jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być stosowany jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawka efawirenzu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenzu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 mL/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnej leku - hydroksypropylobetadeksu. U pacjentów tych powinno stosować się doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie dożylnej postaci worykonazolu. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenia kreatyniny w surowicy, a w przypadku ich zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2).

Worykonazol jest hemodializowany z klirensem 121 mL/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby potrzebne było dostosowanie dawki leku.

Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeksu, jest hemodializowana z klirensem 37,5 ± 24 mL/min.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodną do umiarkowanie zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B), otrzymujących worykonazol, zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej worykonazolu. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accord u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT], fosfatazy zasadowej [ALP] lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy).

Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz z klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Voriconazole Accord u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Dane kliniczne umożliwiające określenie bezpieczeństwa dożylnego stosowania hydroksypropylobetadeksu u

dzieci i młodzieży są ograniczone.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Voriconazole Accord wymaga rozpuszczenia oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylnej. Nie należy podawać jako bolus.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkty lecznicze wchodzące w interakcje, wymienione w niniejszym punkcie oraz w punkcie 4.5, należy traktować jako wskazówkę orientacyjną, a nie jako wyczerpujący wykaz wszystkich możliwych produktów leczniczych, których stosowanie może być przeciwwskazane.

Jednoczesne podawanie worykonazolu jest przeciwskazane w przypadku produktów leczniczych, których metabolizm jest w dużym stopniu zależny od substratów CYP3A4 i w przypadku których zwiększone stężenie w osoczu wiąże się z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu reakcjami (patrz punkt 4.5):

- terfenadyna, astemizol
- cyzapryd
- pimozyd, lurazydon
- chinidyna
- iwabradyna
- alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina)
- syrolimus
- naloksegol
- tolwaptan
- finerenon
- eplerenon
- woklosporyna
- wenetoklaks: Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane na początku stosowania oraz w fazie dostosowania.

Jednoczesne podawanie worykonazolu jest przeciwwskazane w przypadku stosowania produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 i znacząco zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu:

- Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami np. fenobarbitalem lub zielem dziurawca zwyczajnego (łac. *Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Efawirenz:
- Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5), Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek efawirenzu, patrz punkt 4.4).

Rytonawir:
- Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej), jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość
Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego Voriconazole Accord pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Czas trwania terapii
Czas trwania leczenia postacią dożylną nie powinien być dłuższy niż 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych mogących być przyczyną wystąpienia takich zaburzeń. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecona dawka dobowa, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją dożylną
Reakcje takie, głównie w postaci uderzeń gorąca i nudności, obserwowano podczas podawania dożylnej postaci worykonazolu. W zależności od nasilenia objawów należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Hepatotoksyczność
Podczas badań klinicznych obserwowano przypadki ciężkich reakcji wątroby w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowane były głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczka, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby były najczęściej odwracalne po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Voriconazole Accord muszą być dokładnie monitorowani pod kątem hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania terapii powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, w przypadku gdy wyniki testów czynności wątroby się nie zmieniają.

W przypadku znacznego zwiększenia wartości wyników testów czynności wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accord, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accord związane było z występowaniem fototoksyczności,w tym reakcji, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfiria. Istnieje potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji skórnych i (lub) toksyczności skórnej podczas jednoczesnego stosowania leków fotouczulających (np. metotreksatu, itp.). Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord.

- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. Squamous cell carcinoma)

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Voriconazole Accord i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Accord jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accord (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Ciężkie niepożądane reakacje skórne

U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accord należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

U pacjentów otrzymujących azole, w tym worykonazol, zgłaszano odwracalne przypadki niedoczynności nadnerczy. Niedoczynność nadnerczy zgłaszano u pacjentów leczonych azolami zarówno w skojarzeniu z kortykosteroidami, jak i w monoterapii. U pacjentów otrzymujących azole bez kortykosteroidów niedoczynność nadnerczy związana jest z bezpośrednim hamowaniem steroidogenezy przez azole. U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy hamowanie ich metabolizmu przez CYP3A4 związane ze stosowaniem worykonazolu może prowadzić do nadmiaru kortykosteroidów i supresji nadnerczy (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących worykonazol w skojarzeniu z kortykosteroidami zgłaszano również przypadki zespołu Cushinga, z następczą niedoczynnością nadnerczy lub bez niej.

Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym wziewnymi kortykosteroidami, np. budezonidem, oraz kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem występowania zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po odstawieniu worykonazolu (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu Cushinga lub niedoczynności nadnerczy niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną.

Leczenie długotrwałe

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć

konieczność ograniczenia ekspozycji na Voriconazole Accord (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) w trakcie długotrwałego leczenia produktem Voriconazole Accord (patrz punkt 4.8).

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej zaobserwowano u pacjentów po przeszczepieniach. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości oraz wyniki radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po uzyskaniu porady wielodyscyplinarnej, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Voriconazole Accord (patrz punkt 4.8).

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia
Zgłaszano przedłużone zdarzenia niepożądane dotyczące widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczę zastoinową (patrz punkt 4.8).

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek
U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem i jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi mają zbieżne obciążenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek
Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accord, w tym prowadzić ocenę laboratoryjną ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki
Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych [ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT]) podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord powinni podlegać ścisłej kontroli. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Voriconazole Accord u pacjentów w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. U dzieci i młodzieży obserwowano większą częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu dożylnie.

- Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksycznych jest większa. Jako że odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. W przypadku dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.

Profilaktyka
W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych, w tym fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry, ciężkich lub przedłużonych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ścisłe monitorowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)
Jeżeli worykonazol jest podawany jednocześnie z lekiem efawirenz, należy zwiększyć dawkę worykonazolu do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawkę leku efawirenz należy zmniejszyć do 300 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (substrat CYP3A4)
Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie worykonazolu będzie zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się częste monitorowanie EKG.

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)
Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie worykonazolu z inhibitorami kinazy tyrozynowej metabolizowanymi przez CYP3A4 zwiększy stężenie inhibitora kinazy tyrozynowej w osoczu oraz ryzyko działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i dokładną obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)
Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ścisłe monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyniówki). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)
Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie u pacjenta worykonazolu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ worykonazol znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu. Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie odpowiedniego dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)
Stężenie metadonu po jednoczesnym zastosowaniu metadonu z worykonazolem zwiększa się. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanych z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)
Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem jest wydłużony czterokrotnie oraz, ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)
Należy rozważyć redukcję dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych

przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)
U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu. Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Hydroksypropylobetadeks (cyklodekstryna)
Ten produkt leczniczy zawiera 3595,20 mg cyklodekstryn w każdej fiolce, co odpowiada 179,76 mg/mL po rekonstytucji w 20 mL, patrz punkt 2 i 6.1. Cyklodekstryny są substancjami pomocniczymi, które mogą wpływać na właściwości (takie jak toksyczność) substancji czynnej i innych leków. Podczas opracowywania i oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego uwzględniono aspekty bezpieczeństwa cyklodekstryn.

Ze względu na to, że cyklodekstryny są wydalane przez nerki, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolności nerek może dojść do kumulacji cyklodekstryny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP450, w szczególności w przypadku substancji metabolizowanych przez CYP3A4, ponieważ worykonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4, chociaż zwiększenie AUC jest zależne od substratu (patrz tabela poniżej).

Jeżeli nie wyszczególniono inaczej, to badania interakcji między lekami były przeprowadzane u zdrowych dorosłych pacjentów płci męskiej, u których uzyskiwano stan stacjonarny podając doustnie 200 mg worykonazolu dwa razy na dobę. Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podania leku.

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki mogące wydłużać odstęp QTc. W przypadku, gdy istnieje potencjalne ryzyko zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (niektóre leki przeciwhistaminowe, chinidyna, cyzapryd, pimozyd i iwabradyna), jednoczesne stosowanie tych leków z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz poniżej i patrz punkt 4.3).

Tabela interakcji
Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę „QD", dwa razy na dobę „BID", trzy razy na dobę „TID", częstość nieokreślona „ND") i uszeregowane według grup terapeutycznych. Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (przy 90% przedziale ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC_{τ}, AUC_t i $AUC_{0-\infty}$ przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

Produkty lecznicze wymienione w tabeli należy traktować jako wskazówkę orientacyjną, a nie jako wyczerpujący wykaz wszystkich możliwych produktów leczniczych, które są przeciwwskazane lub mogą wchodzić w interakcje z worykonazolem.

Produkt leczniczy	**Zmiany średniej geometrycznej wskutek interakcji (%)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
Leki zobojętniające sok żołądkowy		
Cymetydyna (400 mg BID) *[nieswoisty inhibitor CYP450; zwiększa pH soku żołądkowego]*	Worykonazol C_{max} ↑18% Worykonazol AUC_{τ}↑ 23%	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ}↑ 41% Worykonazol może również hamować działanie innych inhibitorów pompy protonowej będących substratami CYP2C19, co może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Nie zaleca się dostosowywania dawki worykonazolu. Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów przyjmujących już omeprazol w dawkach 40 mg lub większych, zmniejszyć dawkę omeprazolu o połowę.
Ranitydyna (150 mg BID) *[zwiększa pH soku żołądkowego]*	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Leki przeciwarytmiczne		
Digoksyna (0,25 mg QD) *[substrat P-gp]*	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ}↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Chinidyna *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie chinidyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwbakteryjne		
Flukloksacylina *[induktor CYP450]*	Zgłaszano znaczne zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i flukloksacyliny, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnej utraty skuteczności worykonazolu (np. poprzez terapeutyczne monitorowanie leku); może być konieczne zwiększenie dawki worykonazolu.

Antybiotyki makrolidowe Azytromycyna (500 mg QD) Erytromycyna (1 g BID) *[inhibitor CYP3A4]*	 Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nie wiadomo, jaki wpływ worykonazol wywiera na erytromycynę lub azytromycynę.	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ryfabutyna *[silny induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 350 mg BID)* 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	 Worykonazol C_{max} ↓69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑104% Worykonazol AUC_{τ} ↑87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 350 mg doustnie BID (ze 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie pełnej morfologii krwi i monitorowanie działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).
Ryfampicyna (600 mg QD) *[silny induktor CYP450]*	Worykonazol C_{max} ↓93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwnowotworowe		
Glasdegib *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol prawdopodobnie będzie zwiększał stężenie glasdegibu w osoczu, jak również ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się monitorowanie pacjenta poprzez częste wykonywanie EKG (patrz punkt 4.4).
Tretynoina *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Inhibitory kinazy tyrozynowej (w tym między innymi: aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dasatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) *[substraty CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie inhibitorów kinazy tyrozynowej metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i ścisłą obserwację kliniczną (patrz punkt 4.4).

Wenetoklaks *[substrat CYP3A]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest **przeciwwskazane** na początku leczenia i w fazie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Podczas stałego dobowego dawkowania konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu; zaleca się ścisłe monitorowanie pacjenta pod kątem objawów toksyczności.
Alkaloidy barwinka różyczkowego (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) *[substraty CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka różyczkowego w osoczu, powodując neurotoksyczność.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka różyczkowego.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg stosowana jednocześnie z worykonazolem w dawce 300 mg BID) *[substrat CYP2C9]*	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było w przybliżeniu dwukrotne.	Zaleca się ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub przeprowadzanie innych odpowiednich badań krzepliwości krwi i, w razie potrzeby, dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Inne kumaryny stosowane doustnie (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) *[substraty CYP2C9 i CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie kumaryn w osoczu, co może powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) *[silne induktory CYP450]*	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany mogą znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Fenytoina *[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]*		Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.
300 mg QD	Worykonazol C_{max} ↓49% Worykonazol AUC_{τ}↓ 69%	
300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max}↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 400 mg doustnie BID (od 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwcukrzycowe		

Pochodne sulfonylomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) *[substraty CYP2C9]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie pochodnych sulfonylomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonylomocznika.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol (200 mg QD) *[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]*	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które eliminowałyby to działanie. Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Terfenadyna *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie terfenadyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV		
Indynawir (800 mg TID) *[inhibitor i substrat CYP3A4]*	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Rytonawir (inhibitor proteazy) *[silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]*		
Duża dawka (400 mg BID)	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg i więcej BID) jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir Cmax ↓25% Rytonawir AUC τ ↓13% Worykonazol Cmax ↓24% Worykonazol AUC τ ↓ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg BID), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu.
Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* *[substraty i inhibitory CYP3A4]*	Nie przebadano klinicznie. Badania *in vitro* wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiejkolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) *[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]*		
Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*	Efawirenz C_{max} ↑38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%	Stosowanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).
Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑17% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenzu zmniejszona do 300 mg QD. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem należy powrócić do wyjściowego dawkowania efawirenzu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) (w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* *[substraty i inhibitory CYP3A4 lub induktory CYP450]*	Nie przebadano klinicznie. Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ustalenia dotyczące wpływu efawirenzu na worykonazol sugerują, że NNRTI może indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiejkolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Leki przeciwpsychotyczne		
Lurazydon *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Pimozyd *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwwirusowe		
Letermowir *[induktor CYP2C9 i CYP2C19]*	Worykonazol Cmax ↓ 39% Worykonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Worykonazol C_{12} ↓ 51%	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.
Benzodiazepiny		
[substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg mc., *i.v.*)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam C_{max} ↑ 3,8-krotnie Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krotnie
Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.
Leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych		

Iwabradyna *[substraty CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Potencjatory mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa		
Iwakaftor *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, co stwarza ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Pochodne sporyszu		
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) *[substraty CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do ergotyzmu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego		
Cyzapryd *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT_c oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Produkty ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego *[induktor CYP450; induktor P-gp]* 300 mg TID (stosowane jednocześnie z worykonazolem w pojedynczej dawce 400 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Worykonazol $AUC_{0-\infty} \downarrow$ 59%	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Leki immunosupresyjne		

[substraty CYP3A4]		
Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)	Cyklosporyna C_{max} ↑13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, zmniejszyć dawkę cyklosporyny o połowę, po czym monitorować jej stężenie w osoczu. Zwiększone stężenie cyklosporyny jest wiązane z nefrotoksycznością. Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie cyklosporyny musi być uważnie monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.
Ewerolimus *[również substrat P-gp]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących takrolimus, zmniejszyć do jednej trzeciej dawkę takrolimusu i uważnie monitorować jego stężenie. Zwiększone stężenie takrolimusu jest wiązane z nefrotoksycznością. Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie takrolimusu musi być uważnie monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.
Woklosporyna	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie woklosporyny w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt4.3)
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) *[substrat UDP-glukuronylotransferazy]*	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_t ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Leki obniżające stężenie lipidów / inhibitory reduktazy HMG-CoA		

Statyny (np. lowastatyna) *[substraty CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol prawdopodobnie zwiększa w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.
Niesteroidowi selektywni antagoniści receptora mineralokortykoidowego		
Finerenon *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie finerenonu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Eplerenon *[substrat CYP3A4*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie eplerenonu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)		
[substraty CYP2C9] Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	 S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych i toksyczności, związanych ze stosowaniem NLPZ. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki NLPZ.
Opioidy		
Opiaty długo działające *[substraty CYP3A4]* Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opiatów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może zaistnieć konieczność częstego monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.
Metadon (32–100 mg QD) *[substrat CYP3A4]*	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QTc, i toksyczności związanych ze stosowaniem metadonu. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki metadonu.
Opiaty krótko działające *[substraty CYP3A4]* Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. w skojarzeniu z naloksonem) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	 W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Alfentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opiatów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanylu). Zaleca się rozszerzone i częste monitorowanie pod kątem depresji oddechowej i innych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.

Antagoniści receptorów opioidowych		
Naloksegol *[substrat CYP3A4]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegolu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)
Doustne środki antykoncepcyjne		
Doustne środki antykoncepcyjne* *[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]* Noretysteron / etynyloestradiol (1 mg / 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Oprócz monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu zaleca się również monitorowanie pod kątem niepożądanych działań doustnych środków antykoncepcyjnych.
Steroidy		
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) *[substrat CYP3A4]*	Prednizolon C_{max} ↑11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budezonidem, i kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po zaprzestaniu stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4).
Antagoniści receptora wazopresyny		
Tolwaptan *[substrat CYP3A]*	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	**Przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3)

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accord u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest ustalone.

Produktu leczniczego Voriconazole Accord nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem

leczniczym Voriconazole Accord.

Karmienie piersią
Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Voriconazole Accord.

Płodność
W badaniach na zwierzętach, przeprowadzonych u samców i samic szczurów nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Voriconazole Accord wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Może powodować przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną i (lub) zwiększoną percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Profil bezpieczeństwa worykonazolu u dorosłych oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo u 270 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zespół zaburzeń oddechowych i ból brzucha.

Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic, analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy i płci.

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli
Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych wraz z kategoriami częstości występowania u 1873 dorosłych pacjentów stanowiących łączną grupę z badań działania leczniczego (1603) oraz badań dotyczących profilaktyki (270), grupując je według układów i narządów.

Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥1/10)**	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		rak kolczysto-komórkowy skóry (w tym rak kolczysto-komórkowy skóry *in situ* lub choroba Bowena)*,**			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza[1], pancytopenia, małopłytkowość[2], leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozsiane wykrzepianie wewnątrzna - czyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe[3], parestezje, senność, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia[4], zaburzenia pozapiramidowe[5], neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥1/10)**	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia[6]	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego[7], tarcza zastoinowa[8], napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	*torsades de pointes*, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddecho-wych[9]	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidło-we wyniki testów czynności wątroby	żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby[10]	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie		

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥1/10)**	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
			pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, zapalenie skóry fototoksyczne**	zespół Stevensa-Johnsona[8], plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczna nekroliza naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)[8], obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowa- ty skórny*, piegi*, plamy soczewico-wate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów, zapalenie okostnej*,**		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy[11], osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu infuzji objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

** Kategoria częstości występowania oparta jest na badaniu obserwacyjnym, w którym wykorzystano dane rzeczywiste pochodzące z wtórnych źródeł danych w Szwecji.

[1] W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

[2] W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

[3] W tym sztywność karku i tężyczka.
[4] W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.
[5] W tym akatyzja i parkinsonizm.
[6] Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia" w punkcie 4.8.
[7] Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4.
[8] Patrz punkt 4.4.
[9] W tym duszność i duszność wysiłkowa.
[10] W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i hepatotoksyczność.
[11] W tym obrzęk okołooczodołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia
W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepota nocna, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występuje bardzo często. Upośledzenie wzroku jest przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia ma zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowało przerwanie terapii i nie wiązały się z nim długotrwałe następstwa. Upośledzenie widzenia może być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zdarzenia niepożądane - przedłużone zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne
W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) (niezbyt często), toksyczna nekroliza naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) oraz rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Voriconazole Accord powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów leczonych przez długi czas produktem Voriconazole Accord; mechanizm prowadzący do występowania tego nowotworu nie został określony (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby
W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów

otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją dożylną
U zdrowych osób podczas podawania dożylnej postaci worykonazolu występowały reakcje typu anafilaktoidalnego, takie jak: uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały bezpośrednio po rozpoczęciu infuzji (patrz także punkt 4.4).

Profilaktyka
W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Trwałe odstawienie worykonazolu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych dotyczących wątroby, badany lek trwale odstawiono w przypadku 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <12 lat (169) oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use"). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci i młodzieży był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301,

faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych wystąpiły 3 przypadki omyłkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały maksymalnie pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono jeden przypadek 10- minutowego światłowstrętu.

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.
Worykonazol jest hemodializowany z klirensem 121 mL/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensem 37,5 ± 24 mL/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i hydroksypropylobetadeksu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu i tetrazolu, kod ATC: J02A C03.

Mechanizm działania
Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P-450-demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P-450 grzybów niż cytochromów P-450 różnych ssaków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
W 10 badaniach terapeutycznych, mediana średnich i maksymalnych stężeń w osoczu, u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/mL (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/mL) i 3742 ng/mL (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/mL). Nie występował dodatni związek pomiędzy średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku. Zależności te nie były badane w ramach badań dotyczących stosowania profilaktycznego.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. W badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego nie badano dostosowywania dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
In vitro, worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym oporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata i C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na wszystkie przebadane gatunki *Aspergillus.*
Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się od niedawna patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Skuteczność kliniczna (określana jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie) została wykazana w przypadkach zakażeń *Aspergillus,* w tym *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans,* szczepów *Candida,* w tym *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* i *C. tropicalis,* oraz niektórych zakażeń *C.*

dubliniensis, C. inconspicua i *C. guilliermondii,* a także w przypadkach zakażeń *Scedosporium,* w tym *S. apiospermum, S. prolificans* oraz *Fusarium.*

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często z całkowitą albo z częściową odpowiedzią na leczenie) należały pojedyncze przypadki zakażeń szczepami *Alternaria, Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp.*, Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus,* różnymi gatunkami *Penicilium,* w tym *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis,* a także różnymi gatunkami *Trichosporon,* w tym *T. beigelli.*

Badania *in vitro* wykazały działanie leku na kliniczne szczepy *Acremonium, Alternaria, Bipolaris, Cladophialophora* i *Histoplasma capsulatum;* większość szczepów hamowanych było przez stężenia worykonazolu w zakresie od 0,05 do 2 µg/mL.

W badaniach *in vitro* wykazano działanie na następujące patogeny: szczepy *Curvularia* i *Sporothrix,* ale znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Stężenia graniczne
W celu izolacji i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego należy pobrać materiał na posiew i do innych istotnych badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych) przed rozpoczęciem leczenia. Terapię można wdrożyć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych, a następnie po ich otrzymaniu odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

Aktywność worykonazolu wobec gatunków najczęściej powodujących zakażenia u ludzi, takich jak *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimal inhibitory concentration, MIC) mniejszą niż 1 mg/L.

Jednakże aktywność *in vitro* worykonazolu przeciw poszczególnym gatunkom *Candida* nie jest jednakowa. Szczególnie dla *C. glabrata*, wartość MIC worykonazolu wobec szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż wobec szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować wyizolowany szczep *Candida* do konkretnego gatunku. Jeśli istnieje możliwość oznaczenia lekowrażliwości, wartość MIC może być zinterpretowana na podstawie kryteriów stężenia granicznego ustalonego przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla worykonazolu. Są one wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Doświadczenie kliniczne
W tym punkcie za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

Zakażenia *Aspergillus* – skuteczność w leczeniu aspergilozy u pacjentów ze złym rokowaniem
W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* spp. Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną

w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania podawania leku z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, a w szczególności zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

Badania te obejmowały przypadki aspergilozy mózgu, zatok, aspergilozy płucnej i rozsianej u pacjentów po przeszczepieniu szpiku i narządów miąższowych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

<u>Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii</u>
Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono trzystu siedemdziesięciu chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano za niepowodzenia terapeutyczne. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę DRC w ostatnim dostępnym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol obserwowano odpowiednio u 65% i 71% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

Punkt czasowy	***Worykonazol (N=248)***	***Amfoterycyna B→ flukonazol (N=122)***
ZT	178 (72%)	88 (72%)
2 tygodnie po ZT	125 (50%)	62 (51%)
6 tygodni po ZT	104 (42%)	55 (45%)
12 tygodni po ZT	104 (42%)	51 (42%)

<u>Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candid*a</u>
Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach

gatunkami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi o lekowrażliwości.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*
Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

Scedosporium spp.: Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem obserwowano u 16 (6 całkowitą, 10 częściową) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* i u 2 (częściową) z 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Ponadto korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zakażenie zatok, 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych, rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało poprzedniego leczenia przeciwgrzybiczego lub było na nie opornych.

Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych - skuteczność w przypadku pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego
W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej. Za sukces uznano możliwość kontynuowania stosowania profilaktycznego badanego leku przez 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po przeszczepieniu. Zmodyfikowana grupa, wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. Modified intent-to-treat), obejmowała 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. Acute Myeloid Leukemia). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie profilaktyczne badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

Współczynniki efektywności i inne drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w tabeli poniżej:

Punkty końcowe badania	**Worykonazol N = 224**	**Itrakonazol N = 241**	**Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)**	**Wartość P**
Sukces w dniu 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Sukces w dniu 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Zakończono co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego badanego leku	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Przeżycie do dnia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390

Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło w trakcie stosowania badanego leku	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania
** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności (CI) i wartości p uzyskane po dostosowaniu do randomizacji

W tabelach poniżej przedstawiono współczynnik wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania do dnia 180 oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania (sukces w dniu 180) odpowiednio dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową oraz pacjentów poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu:

Ostra białaczka szpikowa

Punkty końcowe badania	**Worykonazol (N = 98)**	**Itrakonazol (N = 109)**	**Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)**
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%)**
Sukces w dniu 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania
** Wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) z $p < 0,05$
*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności (CI) uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Kondycjonowanie mieloablacyjne

Punkty końcowe badania	**Worykonazol (N = 125)**	**Itrakonazol (N = 143)**	**Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)**
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%)**
Sukces w dniu 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania
** Wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) z $p < 0,05$
*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności (CI) uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Profilaktyka wtórna inwazyjnych zakażeń grzybiczych – skuteczność w przypadku pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym
W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z uprzednim inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w

grupie MITT wynosiła 95,5 dnia.

Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenia grzybicze wystąpiły w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u 7,5% (3/40) pacjentów, w tym odnotowano jeden przypadek kandydemii, jeden przypadek scedosporiozy (oba były nawrotami uprzedniego inwazyjnego zakażenia grzybiczego) i jeden przypadek zygomikozy. Współczynnik przeżycia w dniu 180 wynosił 80,0% (32/40), a po roku - 70,0% (28/40).

Czas trwania leczenia
W badaniach klinicznych 705 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 164 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież
Pięćdziesięcioro troje dzieci w wieku od 2 do <18 lat leczono worykonazolem w ramach dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wieloośrodkowych badań klinicznych. Do jednego badania włączono 31 pacjentów z możliwą, prawdopodobną lub rozpoznaną inwazyjną aspergilozą (IA, ang. invasive aspergillosis), spośród których 14 pacjentów miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. Do drugiego badania włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym kandydemią (ICC, ang. invasive candidiasis incl. candidaemia) i kandydozą przełyku (EC, ang. esophageal candidiasis), wymagających leczenia pierwszego rzutu lub terapii ratunkowej, spośród których 17 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. U pacjentów z IA odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9/14), przy czym było to 40% (2/5) u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat oraz 77,8% (7/9) u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat. U pacjentów z ICC odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii (EOT, ang. End of treatment) wyniósł 85,7% (6/7) a dla pacjentów z EC było to 70% (7/10). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla obu grup (ICC i EC łącznie) wyniósł 88,9% (8/9) u dzieci w wieku od 2 do <12 lat i 62,5% (5/8) u dzieci w wieku od 12 do <18 lat.

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc
Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie typu crossover z pojedynczym podaniem leku, oceniające wpływ trzech różnych doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QTc w stosunku do punktu wyjścia po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600 mg worykonazolu wyniosło odpowiednio 5,1, 4,8 i 8,2 ms, zaś po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 ms. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QTc względem punktu wyjścia nie przekroczyło 60 ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne
Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji
i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku, obserwowanymi u osób zdrowych.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Większe od proporcjonalnego zwiększenie ekspozycji obserwuje się wraz ze zwiększaniem dawki. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji (AUC_τ). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do ekspozycji osiąganej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylnej w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym 300 mg dawki

podtrzymującej (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) była zbliżona do osiąganej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylnej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających, stężenia zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu 24 godzin. W przypadku, gdy nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i osiągnięcia u większości osób, w okresie 6 dni, stanu stacjonarnego stężeń w osoczu.

Dane dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa stosowania hydroksypropylobetadeksu u ludzi są ograniczone do 21 dni (250 mg/kg mc. na dobę).

Wchłanianie
Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów (dane uzyskane z programu, w którym zastosowano worykonazol poza zakresem rejestracji jako lek „ostatniej szansy", ang. compassionate use program), wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Metabolizm
Badania *in vitro* wykazały, że worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy wątrobowego układu cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.
Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 3-5% słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol (AUC_{τ}) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi.
Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

Podstawowym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko śladowe właściwości grzybobójcze i nie ma znaczenia w ogólnej skuteczności worykonazolu.

Eliminacja
Worykonazol jest wydalany na drodze metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% niezmienionego leku jest wydalane z moczem.

Stosując znakowany worykonazol stwierdzono, że około 80% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu po wielokrotnym podaniu dożylnym i 83% po wielokrotnym podaniu doustnym. Większość (>94%) całkowitej radioaktywności jest wydalana w ciągu pierwszych 96 godzin, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

Okres półtrwania worykonazolu w końcowej fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin po podaniu doustnym 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę, okres półtrwania w osoczu w

końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć
W przypadku wielokrotnego podawania doustnego, wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych mężczyzn (18-45 lat). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Nie ma więc konieczności dostosowywania dawkowania ze względu na płeć.

Osoby w podeszłym wieku
W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 65 lat) były większe, odpowiednio o 61% i 86%, od wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych młodych mężczyzn (18-45 lat). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących C_{max} i AUC_{τ} pomiędzy zdrowymi kobietami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i zdrowymi młodymi kobietami (18-45 lat).

W badaniach terapeutycznych nie dostosowano dawkowania leku ze względu na wiek. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a wiekiem. Profil bezpieczeństwa worykonazolu u pacjentów młodych i w podeszłym wieku był podobny, i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie jednego badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży, oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie dawkę dożylną 4 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych, zaobserwowano większy stopień zmienności międzyosobniczej.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci, uzyskiwana w następstwie podania dożylnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc., była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę, była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu, odpowiednio, dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. W tej populacji dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych odzwierciedlają zwiększoną zdolność eliminacji leku u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednakże biodostępność po podaniu doustnym może ulegać zmniejszeniu u dzieci z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu dożylnie.

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych otrzymujących taki sam schemat dawkowania. Jednakże, obserwowano mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masie ciała w porównaniu do dorosłych. Prawdopodobnie ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat, młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z prawidłową czynnością nerek profil farmakokinetyczny hydroksypropylobetadexu, składnika leku Voriconazole Accord 200 mg do podawania dożylnego, ma krótki okres półtrwania wynoszący 1 do 2 godzin i nie wykazuje kumulacji po kolejnych dawkach dobowych. U zdrowych ochotników oraz pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek większość (>85%) dawki 8 g hydroksypropylobetaksu jest wydalana z moczem. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartości okresu półtrwania były zwiększone w stosunku do wartości prawidłowych odpowiednio około dwu-, cztero- i sześciokrotnie. U tych pacjentów kolejne infuzje mogą powodować kumulację hydroksypropylobetadexu aż do osiągnięcia stanu stabilnego. Hydroksypropylobetadeks jest usuwany poprzez hemodializę z klirensem 37,5 ± 24 mL/min.

Zaburzenia czynności wątroby
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), AUC było o 233% większe u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (Child-Pugh A i B) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od upośledzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC_{τ} u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych, dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (Child- Pugh C) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że najbardziej narażonym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogenny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików po ekspozycjach układowych równych tym, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Stosowanie worykonazolu u samców i samic szczurów w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, nie wywierało szkodliwego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Voriconazole Accord nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami w infuzji przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Należy skontrolować worek, aby upewnić się, że infuzja zakończyła się. Po zakończeniu infuzji z produktu leczniczego Voriconazole Accord , dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania innych leków dożylnych.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe infuzje skoncentrowanych roztworów elektrolitów: Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu leczniczego Voriconazole Accord nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym lub krótkotrwałą infuzją skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylne.

Całkowite żywienie pozajelitowe:
Podczas stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accord nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (TPN), ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Voriconazole Accord. Do rozcieńczania produktu leczniczego Voriconazole Accord nie wolno stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2–8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 6 godzin w temperaturze 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej i niebieskim aluminiowym wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Voriconazole Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Proszek należy rozpuścić w 19 mL wody do wstrzykiwań lub 19 mL 0,9% (9 mg/mL) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 mL klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/mL worykonazolu. Rekonstytucja może trwać do 4 minut. Jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika do fiolki nie jest on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie, fiolkę produktu leczniczego Voriconazole Accord należy wyrzucić. Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętości (19 mL) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/mL) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 mL (nieautomatycznych) strzykawek. Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić. Można podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

W celu otrzymania roztworu do infuzji o stężeniu 0,5 – 5 mg/mL wymaganą objętość koncentratu należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do infuzji (patrz poniższa tabela).

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Accord 10 mg/mL

Masa ciała (kg)	**Objętość koncentratu Voriconazole Accord (10 mg/mL) potrzebna do przygotowania:**				
	dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	**dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)**	**dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)**	**dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)**	**dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)**
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9,0 mL (1)	12,0 mL (1)	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	27,0 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14,0 mL (1)	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12,0 mL (1)	16,0 mL (1)	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	36,0 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18,0 mL (1)	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	40,5 mL (3)
50	15,0 mL (1)	20,0 mL (1)	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	45,0 mL (3)
55	16,5 mL (1)	22,0 mL (2)	33,0 mL (2)	44,0 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	36,0 mL (2)	48,0 mL (3)	54,0 mL (3)
65	19,5 mL (1)	26,0 mL (2)	39,0 mL (2)	52,0 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	42,0 mL (3)	-	-
75	22,5 mL (2)	30,0 mL (2)	45,0 mL (3)	-	-
80	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	48,0 mL (3)	-	-
85	25,5 mL (2)	34,0 mL (2)	51,0 mL (3)	-	-

90	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	54,0 mL (3)	-	-
95	28,5 mL (2)	38,0 mL (2)	57,0 mL (3)	-	-
100	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	60,0 mL (3)	-	-

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
Roztworze mleczanu sodu do infuzji dożylnych
5% roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych
5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych
5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych
5% roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do infuzji dożylnych 0,45% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych
5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych
Roztworze Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych

Zgodność produktu leczniczego Voriconazole Accord z innymi roztworami, niż te wymienione powyżej lub w punkcie Niezgodności farmaceutyczne, nie została określona.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29163

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.07.2026