CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rozpuszczeniu proszku każdy ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Przygotowany roztwór przed podaniem wymaga dalszego rozcieńczenia.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda fiolka zawiera 3595,20 mg cyklodekstryn, co odpowiada 103 mg/ml po rozpuszczeniu w 20 ml.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim spektrum działania, jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w poniższych wskazaniach:
- leczenie inwazyjnej aspergilozy
- leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii
- leczenie ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych grzybami z rodzaju *Candida* (w tym *C. krusei*)
- leczenia ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez szczepy *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem oraz w jego trakcie należy monitorować i, w razie konieczności, korygować zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hipokalcemia (patrz punkt 4.4)

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma z szybkością nie większą niż 3 mg/kg mc. na godzinę w ciągu od 1 do 3 godzin.

Mogą być dostępne inne dawki i postaci farmaceutyczne worykonazolu.

Leczenie
Dorośli
Leczenie należy rozpocząć od podania dożylnie lub doustnie dawki nasycającej produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma w określonym schemacie dawkowania, w celu uzyskania w 1. dniu stężeń w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. W związku z dużą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym (96%; patrz punkt 5.2) można zmienić drogę podawania z dożylnej na doustną, jeśli jest to uzasadnione ze względów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat zaleceń dotyczących dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

	Podanie dożylne	**Podanie doustne**	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
Schemat podawania dawki nasycającej (w ciągu pierwszych 24 godzin)	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 to również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia
Czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy i zależy od klinicznej i mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Jeśli narażenie na produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma jest długotrwałe, przekracza 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 dawkowania (dorośli)
Jeśli pacjent nie toleruje leczenia dożylnego w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, można zwiększyć dawkę podtrzymującą podawaną doustnie do 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg dawkę podawaną doustnie można zwiększyć do 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia w zwiększonych dawkach, 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 produktu, patrz niżej.

Dzieci (w wieku od 2 do <12 lat) oraz młodzież z małą masą ciała (od 12 do 14 lat i <50 kg)
Dawkowanie worykonazolu u młodzieży powinno być takie same jak u dzieci, gdyż ich metabolizm jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych.
Poniżej przedstawiono zalecany schemat dawkowania.

	Podanie dożylne	**Podanie doustne**
Schemat podawania dawki nasycającej (w ciągu pierwszych 24 godzin)	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 w grupie 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat oraz u 26 pacjentów z niedoborem odporności w wieku od 12 do <17 lat.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym podawanym dożylnie, a podanie doustne należy rozważyć wyłącznie po uzyskaniu istotnej poprawy klinicznej. Należy zauważyć, że dożylne podanie dawki 8 mg/kg mc. zapewnia około 2-krotnie większy ogólny wpływ worykonazolu na organizm niż podana doustnie dawka 9 mg/kg mc.

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

Dostosowanie dawkowania [dzieci (od 2 do <12 lat) oraz młodzież z małą masą ciała (od 12 do 14 lat i masie ciała <50 kg)]
Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, dawkę dożylną można stopniowo zwiększać o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy stopniowo zmniejszać o 1 mg/kg mc..

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zapobieganie zakażeniom u dorosłych i dzieci
Stosowanie zapobiegawcze należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i możne trwać przez maksymalnie 100 dni. Czas stosowania zapobiegawczego powinien być możliwie najkrótszy i zależeć 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 zapobiegawcze można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie
Zalecany schemat dawkowania w stosowaniu zapobiegawczym jest taki sam, jak w przypadku leczenia w odpowiednich grupach wiekowych. Należy zapoznać się z powyższymi tabelami dotyczącymi leczenia.

Czas stosowania w zapobieganiu zakażeniom
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania worykonazolu w przypadku podawania przez czas dłuższy niż 180 dni nie zostały odpowiednio ocenione w badaniach klinicznych.

W celu stosowania worykonazolu w zapobieganiu zakażeniom 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 zalecenia dotyczą zarówno stosowania w leczeniu, jak i w zapobieganiu zakażeniom

Dostosowanie dawkowania
Podczas stosowania zapobiegawczego nie zaleca się modyfikacji dawki w sytuacji braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. Jeśli wystąpią działania niepożądane związane 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
Ryfabutynę lub fenytoinę można podawać równocześnie z worykonazolem, jeśli dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz można podawać równocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenzu zostanie zmniejszona o 50%, czyli do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do początkowej dawki efawirenzu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnej leku — hydroksypropylobetadeksu. U tych pacjentów należy stosować doustną postać worykonazolu, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie postaci dożylnej. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy, a w przypadku jego zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej worykonazolu na doustną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie.

Worykonazol jest usuwany w trakcie hemodializy z klirensem wynoszącym 121 ml/min. Trwająca 4 godziny hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby konieczna była modyfikacja dawkowania.

Substancja pomocnicza postaci dożylnej leku — hydroksypropylobetadeks — ulega hemodializie z klirensem 37,5±24 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (klasa A i B w skali Childa-Pugha), otrzymujących worykonazol, zaleca się stosowanie standardowego schematu podawania dawki nasycającej, jednak dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby [aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy].

Stosowanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby oraz z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka, dlatego ten lek można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ściśle kontrolować ze względu na toksyczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dane kliniczne umożliwiające określenie bezpieczeństwa dożylnego stosowania hydroksypropylobetadeksu u dzieci i młodzieży są ograniczone.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma należy rozpuścić i rozcieńczyć (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylnej. Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania w szybkim wstrzyknięciu (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 stosowanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami np. fenobarbitalem i zielem dziurawca (patrz punkt 4.5).

Efawirenz:
- Jednoczesne stosowanie standardowych dawek 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 przedstawiono w punkcie 4.4).

Rytonawir:
- Jednoczesne stosowanie z rytonawirem w dużych dawkach (400 mg dwa razy na dobę i większych) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru przedstawiono w punkcie 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości
Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma pacjentom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli (patrz punkt 4.8).

Czas trwania leczenia
Leczenie w postaci dożylnej nie powinno przekraczać 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Rzadko dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia lekami kardiotoksycznymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne stosowanie leków, które mogą przyczyniać się do wystąpienia takich zaburzeń. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, takimi jak:
- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc;
- kardiomiopatia, zwłaszcza z występującą jednocześnie niewydolnością serca;
- bradykardia zatokowa;
- objawowe zaburzenia rytmu serca;
- równoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc. Przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem oraz w jego trakcie należy kontrolować i, w razie konieczności, korygować zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hipokalcemia (patrz punkt 4.2). W grupie zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym oceniono wpływ na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu przekraczającej maksymalnie 4-krotnie zwykłą dawkę dobową. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc 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 w czasie leczenia worykonazolem obserwowano niezbyt często przypadki ciężkich zaburzeń czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki zaburzeń czynności wątroby obserwowano głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Wśród pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpiły przemijające zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczka. Zaburzenia czynności wątroby najczęściej ustępowały po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Kontrolowanie czynności wątroby
Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma nie występują objawy hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności badania aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma, a także co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Jeśli jednak na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie będzie kontynuowane (patrz punkt 4.2), badania kontrolne można wykonywać rzadziej, raz w miesiącu, o ile nie wystąpią zmiany w wynikach badań czynności wątroby.

Jeśli nastąpi znaczne zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, stosowanie produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma należy zakończyć, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Należy kontrolować czynność wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów.

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma 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 Accordpharma.

- 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 Accordpharma i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Accordpharma 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 Accordpharma (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Ciężkie niepożądane reakcje 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), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma należy przerwać.

<u>Działania niepożądane dotyczące nadnerczy</u>

U pacjentów otrzymujących 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 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 Accordpharma (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (SCC, ang. squamous cell carcinoma) (w tym raka kolczystokomórkowego skóry in situ lub choroby Bowena) w trakcie długotrwałego leczenia produktem Voriconazole Accordpharma (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 Accordpharma (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące wzroku
Obserwowano przypadki długotrwałych działań niepożądanych dotyczących wzroku, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczę zastoinową (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące czynności nerek
U ciężko chorych pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem zwykle leczeni są równocześnie produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym i występują u nich choroby, które mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Kontrolowanie czynności nerek
Należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią zaburzenia czynności nerek, w tym prowadzić badania laboratoryjne, w szczególności oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Kontrolowanie czynności trzustki
Pacjentów, szczególnie dzieci, obarczonych czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (np. niedawna chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych) należy uważnie obserwować podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć wykonanie badania aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności worykonazolu u pacjentów w wieku poniżej dwóch lat (patrz punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku dwóch lat lub starszych. U dzieci i młodzieży obserwowano wyższy odsetek przypadków zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych należy kontrolować czynność wątroby. U dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być ograniczona. W takim przypadku zaleca się dożylne podawanie worykonazolu.

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)
U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej populacji pacjentów należy stosować rygorystyczne środki ochrony przed działaniem światła. U dzieci, u których wystąpiły uszkodzenia związane z fotostarzeniem skóry, takie jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca oraz kontrole dermatologiczne nawet po zakończeniu leczenia.

Profilaktyka
W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych obejmujących fototoksyczność i raka kolczystokomórkowego, ciężkich lub długotrwałych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450)
Zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia fenytoiny podczas jej równoczesnego stosowania z worykonazolem. Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Podczas równoczesnego stosowania worykonazolu z efawirenzem dawkę worykonazolu należy zwiększyć do 400 mg co 12 godzin, a dawkę efawirenzu zmniejszyć do 300 mg co 24 godziny (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 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 cytochromu CYP450)
Podczas równoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz kontrolę pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych z ryfabutyną (np. zapalenia błony naczyniowej oka). Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4, substrat glikoproteiny P)
Nie zaleca się równoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ jest spodziewane, że worykonazol będzie powodował istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu. Obecnie brak wystarczających danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)
Podczas równoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste kontrole pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych i objawów toksyczności związanych z metadonem, w tym wydłużenia odstępu QTc, ponieważ podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem zwiększa się stężenie metadonu. Może być konieczne zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Krótko działające opioidy (substraty CYP3A4)
Podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl) (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem wydłuża się 4-krotnie, a w opublikowanym niezależnym badaniu dotyczącym równoczesnego stosowania worykonazolu i fentanylu wykazano, że zwiększa się wówczas średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, może być konieczne częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (w tym dłuższy okres kontrolowania czynności oddechowej).

Długo działające opioidy (substraty CYP3A4)
Podczas równoczesnego podawania z worykonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może być konieczne częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)
Równoczesne podawanie drogą doustną worykonazolu i flukonazolu powodowało u osób zdrowych istotne zwiększenie wartości C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu. Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości podawania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować to działanie. Jeśli worykonazol jest stosowany bezpośrednio po flukonazolu, zaleca się kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych z worykonazolem (patrz punkt 4.5).

Zawartość sodu
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu''.

Cyklodekstryny
Ten produkt leczniczy zawiera 2060,0 mg cyklodekstryn w każdej fiolce, co odpowiada 103 mg/ml po rozpuszczeniu w 20 ml. Cyklodekstryny to substancje pomocnicze, które mogą wpływać na właściwości (takie jak toksyczność) substancji czynnej i innych leków. Podczas opracowywania i oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego wzięto pod uwagę aspekty bezpieczeństwa cyklodekstryn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 cytochromu P450, a także hamuje ich aktywność. Inhibitory i induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych przez te 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).

Jeśli nie wskazano inaczej, badania dotyczące interakcji między lekami były prowadzone u zdrowych mężczyzn, u których uzyskiwano stan stacjonarny wielokrotnie podając doustnie worykonazol w dawce 200 mg dwa razy na dobę (BID). Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podawania leku.

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc. Ponieważ istnieje również możliwość, że stosowanie worykonazolu może zwiększać stężenia w osoczu substancji metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (określonych leków przeciwhistaminowych, chinidyny, cyzaprydu, pimozydu i iwabradyny), równoczesne podawanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz poniżej oraz punkt 4.3).

Tabela interakcji
W poniższej tabeli wymieniono interakcje pomiędzy worykonazolem i innymi produktami leczniczymi (dawkowanie raz na dobę oznaczono skrótem „QD", dwa razy na dobę jako „BID", trzy razy na dobę skrótem „TID", a nieokreśloną częstość dawkowania jako „ND") i uszeregowane według grup terapeutycznych. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (przy 90% przedziale ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono (↔), poniżej (↓), a powyżej (↑). Gwiazdka (*) wskazuje interakcję dwukierunkową. Wartości AUC_{τ}, AUC_{t} oraz $AUC_{0-\infty}$ odzwierciedlają pole powierzchni pod krzywą pomiędzy kolejnymi dawkami, odpowiednio od wartości zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar oraz 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]* 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	 Worykonazol C_{max} ↓49% Worykonazol AUC_{τ}↓ 69% 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%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. 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 C_{max} ↓25% Rytonawir AUC τ ↓13% Worykonazol C_{max} ↓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 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	Efawirenz C_{max} ↑38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓61% Worykonazol AUC_{τ}↓ 77% 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%	Stosowanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3). 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 C_{max} ↓ 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.*) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krotnie W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam C_{max} ↑ 3,8-krotnie Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krotnie Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.
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 $AUC_{0-\infty}$ ↓ 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 wosoczu.	**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_t ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑65% S-metadon AUC_t ↑ 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

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym
Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, konieczne jest, aby w trakcie leczenia stosowała skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią
Nie badano dotychczas przenikania worykonazolu do mleka ludzkiego. W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie obserwowano negatywnego wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Profil bezpieczeństwa worykonazolu u dorosłych pacjentów opiera się na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo 270 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących zastosowania zapobiegawczego. 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 lub 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 badań czynności wątroby, niewydolność oddechowa i ból brzucha.

Działania niepożądane miały zasadniczo nasilenie od lekkiego do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic podczas analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w zależności od wieku, rasy i płci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Ponieważ większość badań była prowadzona metodą otwartej próby, w poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z dowolnej przyczyny u 1873 dorosłych w połączonych badaniach działania leczniczego (1603) i badaniach dotyczących zastosowania profilaktycznego (270), grupując je według klasyfikacji układów i narządów.

Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak kolczystokomórkowy skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry in situ lub choroba Bowena) *,**			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza[1], pancytopenia, małopłytkowość[2], leukopenia, niedokrwistość	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcja rzekomoanafilaktyczna	
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, hipoestezja, zaburzenia smaku	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrégo, oczopląs	
Zaburzenia oka	Upośledzenie widzenia[6]	Krwotok do siatkówki	Zaburzenia dotyczące nerwu wzrokowego[7], obrzęk tarczy nerwu wzrokowego[8], napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek, podwójne widzenie, zapalenie twardówki,	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	

			zapalenie brzegów powiek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch, zawroty głowy, szumy uszne		
Zaburzenia serca		Nadkomorowe zaburzenia rytmu, tachykardia, bradykardia	Migotanie komór, ekstrasystolia komorowa, częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG, częstoskurcz nadkomorowy	Zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, zapalenie żył	Zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń chłonnych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa[9]	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	Zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	Zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby[10]	Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, objawy fototoksyczności**	Zespół Stevensa-Johnsona[8], plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, wyprysk	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka[8], osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)[8], obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	Toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy barwnikowe soczewicowate*
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], astenia, dreszcze	Reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		

Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie cholesterolu we krwi		

* Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 oraz encefalopatia metaboliczna.
[5] W tym akatyzja i parkinsonizm.
[6] Patrz „Upośledzenie widzenia" w punkcie 4.8.
[7] Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano długotrwałe zapalenie nerwu wzrokowego. Patrz punkt 4.4.
[8] Patrz punkt 4.4.
[9] W tym duszność oraz duszność wysiłkowa.
[10] W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby oraz hepatotoksyczność.
[11] W tym obrzęk okołooczodołowy, obrzęk warg i obrzęk ust.

Opis wybranych działań niepożądanych

Upośledzenie widzenia
W badaniach klinicznych bardzo często obserwowano Upośledzenie widzenia (w tym niewyraźne widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsję, daltonizm, widzenie na niebiesko, zaburzenia dotyczące oczu, widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła, ślepotę nocną, oscylopsję, fotopsję, mroczek iskrzący, pogorszenie ostrości widzenia, jaskrawe widzenie, zaburzenia pola widzenia, męty w ciele szklistym oraz widzenie na żółto) podczas leczenia worykonazolem. Upośledzenie widzenia jest przemijające i całkowicie odwracalne, w większości ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut. Nie zaobserwowano istotnego klinicznie długoterminowego wpływu na wzrok. Stwierdzono tendencję do zmniejszania nasilenia po podaniu wielokrotnych dawek worykonazolu. Upośledzenie widzenia zasadniczo miało lekkie nasilenie, rzadko prowadziło do przerwania leczenia i nie wiązało się z żadnymi długotrwałymi następstwami. Występowanie upośledzenia widzenia może wiązać się z większymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania nie jest znany, chociaż miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). W badaniu ERG dokonuje się pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany w badaniu ERG nie pogłębiały się podczas trwającego 29 dni leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu leku.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano długotrwałe działania niepożądane dotyczące wzroku (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne
W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem występowały bardzo często, jednak z reguły dotyczyły pacjentów z ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie kilka innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowana. Podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie obserwować i przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma, jeśli zmiany nasilają się. Obserwowano reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy barwnikowe soczewicowate oraz rogowacenie słoneczne, szczególnie podczas leczenia długotrwałego (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma przez dłuższy czas obserwowano przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry in situ lub choroby Bowena). Mechanizm rozwoju tej choroby nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

Badania czynności wątroby
Całkowita częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x GGN (niekoniecznie stanowiącej zdarzenie niepożądane) w programie badań klinicznych worykonazolu, łącznie w badaniach dotyczących zastosowań terapeutycznych oraz profilaktycznych, wynosiła 18% (319/1768) u osób dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży otrzymujących worykonazol. Nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby mogą być związane z większymi stężeniami w osoczu i (lub) większymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby wracała do wartości prawidłowych w trakcie leczenia, w części przypadków bez konieczności modyfikacji dawki leku, w innych natomiast po zmniejszeniu dawki aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową wiązało się z występowaniem ciężkiej hepatotoksyczności. Obejmowała ona przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (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 punkt 4.4).

Zapobieganie zakażeniom
W wieloośrodkowym badaniu porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, porównującym stosowanie worykonazolu i itrakonazolu w ramach profilaktyki pierwotnej u osób dorosłych i młodzieży poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, bez uprzedniego potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego, częstość trwałego przerwania leczenia worykonazolem z powodu działań niepożądanych wyniosła 39,3% w porównaniu z częstością na poziomie 39,6% w grupie otrzymującej itrakonazol. Wynikające z leczenia działania niepożądane dotyczące wątroby skutkowały trwałym przerwaniem podawania leku badanego u 50 uczestników (21,4%) leczonych worykonazolem i u 18 uczestników (7,1%) otrzymujących itrakonazol.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu przebadano w grupie 288 dzieci w wieku od 2 do <12 lat (169) i w wieku od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w ramach badań dotyczących zastosowań profilaktycznych (183) oraz zastosowań terapeutycznych (105) w badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano również w grupie kolejnych 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w ramach programów związanych z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. *compassionate use*). Ogółem profil bezpieczeństwa worykonazolu u dzieci był zbliżony do obserwowanego u dorosłych. Jednak w populacji dzieci i młodzieży obserwowano trend w kierunku wyższej częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, zgłaszanej jako zdarzenie niepożądane w badaniach klinicznych w porównaniu z pacjentami dorosłymi (14,2% przypadków zwiększenia aktywności transaminaz u dzieci i młodzieży w porównaniu z 5,3% u pacjentów dorosłych). Dane uzyskane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu świadczą o tym, że w populacji dzieci i młodzieży reakcje skórne (zwłaszcza rumień) mogą występować częściej niż u dorosłych.
U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu

z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, odnotowano następujące działania niepożądane (w przypadku których nie można wykluczyć związku z leczeniem worykonazolem): reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki zapalenia trzustki u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
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 stwierdzono trzy przypadki przypadkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały nie więcej niż pięciokrotność zalecanej dożylnej dawki worykonazolu. Zaobserwowano jeden przypadek działania niepożądanego w postaci światłowstrętu utrzymującego się przez 10 minut.

Nie jest znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest usuwany w trakcie hemodializy z klirensem wynoszącym 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeks, ulega hemodializie z klirensem 37,5±24 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może wspomóc eliminację 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 to lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli. Główny mechanizm działania worykonazolu opiera się na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, kluczowego etapu biosyntezy ergosteroli w komórkach grzybów. Nagromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może warunkować przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne
W 10 badaniach dotyczących zastosowania terapeutycznego mediany średnich i maksymalnych stężeń w osoczu u poszczególnych uczestników w ramach badań wyniosły odpowiednio 2425 ng/ml (rozstęp ćwiartkowy od 1193 ng/ml do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp ćwiartkowy od 2027 ng/ml do 6302 ng/ml). W badaniach dotyczących zastosowań terapeutycznych nie stwierdzono dodatniego powiązania pomiędzy średnim, maksymalnym i minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu a skutecznością leku. Tej zależności nie oceniano w badaniach dotyczących zastosowań profilaktycznych.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały dodatnie powiązanie pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w wynikach badań czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. Nie przeprowadzono badań dotyczących dostosowania dawki w zastosowaniach profilaktycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach *in vitro* worykonazol wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki *Candida* (w tym szczepy *C. krusei* oporne na flukonazol oraz oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*), a także działa grzybobójczo na wszystkie przebadane gatunki *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje w warunkach *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium,* które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Skuteczność kliniczna, definiowana jako uzyskanie odpowiedzi częściowej lub całkowitej, została wykazana wobec szczepów *Aspergillus spp*., w tym *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida spp.,* w tym *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektórych szczepów *C. dubliniensis, C. inconspicua* i *C. guilliermondii, Scedosporium spp*., w tym *S. apiospermum, S. prolificans,* oraz *Fusarium spp*.

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

W badaniach *in vitro* wykazano działanie leku na izolowane klinicznie szczepy *Acremonium spp*., *Alternaria spp*., *Bipolaris spp., Cladophialophora spp*. i *Histoplasma capsulatum*. Wzrost większości tych szczepów był hamowany przez worykonazol w stężeniach mieszczących się w zakresie 0,05–2 μg/ml.

W warunkach *in vitro* wykazano działanie przeciwko następującym patogenom, jednak jego znaczenie kliniczne nie jest znane: *Curvularia spp*. i *Sporothrix spp*.

Stężenia graniczne

W celu izolacji i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać materiał na posiew i do wykonania innych istotnych badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. Jednak po uzyskaniu wyników badań należy odpowiednio dostosować leczenie mające na celu eliminację zakażenia.

Do gatunków najczęściej wywołujących zakażenia u ludzi należą *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* i *C. krusei*. Zwykle w ich przypadku minimalne stężenie hamujące (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) worykonazolu jest mniejsze niż 1 mg/l.

Jednak działanie worykonazolu w warunkach *in vitro* na poszczególne gatunki z rodzaju *Candida* nie jest jednorodne. Szczególnie w przypadku szczepów *C. glabrata* wartości MIC worykonazolu w przypadku szczepów opornych na flukonazol są proporcjonalnie większe niż w przypadku szczepów wrażliwych na flukonazol. Z tego względu należy dołożyć wszelkich starań, aby przyporządkować wyizolowany szczep *Candida* do konkretnego gatunku. Jeśli możliwe jest określenie wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, uzyskane wartości MIC można zinterpretować z wykorzystaniem kryteriów stężeń granicznych opracowanych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (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 zadowalający wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

Zakażenia wywoływane przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* — skuteczność leczenia aspergilozy u pacjentów ze złym rokowaniem
Worykonazol wykazuje w warunkach *in vitro* działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp*. Skuteczność i wydłużenie czasu przeżycia podczas stosowania worykonazolu w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem amfoterycyną B w przypadku pierwotnego leczenia ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby i obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością leczonych przez 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, a następnie w dawce podtrzymującej wynoszącej 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej 7 dni. Następnie możliwa była zmiana drogi podania doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem podawanym dożylnie wynosiła 10 dni (zakres 2–85 dni). Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem podawanym doustnie po wcześniejszym leczeniu dożylnym wynosiła 76 dni (zakres 2–232 dni).

Zadowalającą odpowiedź ogólną (całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich związanych z zakażeniem objawów, w tym stwierdzanych w badaniu radiologicznym lub bronchoskopowym, występujących w punkcie początkowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem i u 31% pacjentów przyjmujących produkt porównawczy. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był statystycznie istotnie wyższy niż pacjentów leczonych produktem porównawczym. Wykazano również istotne statystycznie i klinicznie korzyści wynikające ze stosowania worykonazolu, zarówno w ocenie czasu do wystąpienia zgonu, jak i czasu do przerwania leczenia z powodu toksyczności.

W tym badaniu potwierdzono wyniki z wcześniejszego prospektywnego badania, w którym obserwowano poprawę u pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka niekorzystnego rokowania, w tym chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, a szczególnie zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

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

Kandydemia u pacjentów bez neutropenii
W porównawczym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wykazano skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 370 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii i z udokumentowaną kandydemią, spośród których 248 było leczonych worykonazolem. U 9 pacjentów z grupy leczonej worykonazolem i u 5 z grupy otrzymującej amfoterycynę B, a następnie flukonazol, potwierdzono również w badaniu mikologicznym zakażenie tkanek głębokich. Z udziału w tym badaniu wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15 dni w obu grupach terapeutycznych. W analizie podstawowej pozytywną odpowiedź oceniana przez komisję ds. opracowywania danych (DRC, ang. Data Review Committee), której członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, definiowano jako ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, w tym eradykację szczepu *Candida* z krwi oraz

zakażonych tkanek głębokich po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (EOT, ang. end of therapy). Pacjentów, którzy nie zostali poddani ocenie po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, uwzględniono w grupie z niepowodzeniem leczenia. W tej analizie pozytywną odpowiedź zaobserwowano u 41% pacjentów w obu badanych grupach.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano oceny DRC z ostatniego punktu czasowego możliwego do oceny (EOT lub 2, 6 bądź 12 tygodni po EOT), odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol, wyniósł odpowiednio 65% i 71%.

W poniższej tabeli przedstawiono przeprowadzoną przez badacza ocenę zadowalających wyników końcowych w każdym z tych punktów czasowych.

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*
Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkimi, opornymi, ogólnoustrojowymi zakażeniami *Candida* (w tym z kandydemią, a także rozsianymi i innymi inwazyjnymi kandydozami), u których wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, było nieskuteczne. Pozytywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W zakażeniach gatunkami opornymi na flukonazol innymi niż *C. albicans* zadowalający wynik leczenia zaobserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (odpowiedzi całkowite) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 odpowiedzi całkowitych, 1 odpowiedzi częściowa). Dane dotyczące skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi na temat wrażliwości ocenionych patogenów.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*
Skuteczność worykonazolu wykazano w odniesieniu do następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

Scedosporium spp. Pozytywną odpowiedź na leczenie worykonazolem obserwowano u 16 (u 6 całkowitą, u 10 częściową) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* oraz u 2 (częściową) spośród 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Dodatkowo pozytywną odpowiedź zaobserwowano u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium spp*.

Fusarium spp. U 7 z 17 pacjentów leczenie worykonazolem okazało się skuteczne (3 przypadki odpowiedzi całkowitej, 4 — odpowiedzi częściowej). Spośród tych 7 pacjentów u 3 występowało zakażenie gałki ocznej, u 1 zakażenie zatok, a u 3 pacjentów — zakażenie rozsiane. U czterech dodatkowych pacjentów z fuzariozą występowało zakażenie wywołane przez kilka drobnoustrojów. U dwóch z nich zaobserwowano zadowalający wynik leczenia.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wymienionych wyżej rzadkich zakażeń nie tolerowała wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego lub była na nie oporna.

Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych IFI (ang. *Invasive Fungal Infections*) — skuteczność u osób poddawanych HSCT (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczegoW wieloośrodkowym badaniu porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby porównano stosowanie worykonazolu i itrakonazolu w profilaktyce pierwotnej u osób dorosłych i młodzieży

poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku kostnego (HSCT) bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Powodzenie leczenia definiowano jako możliwość kontynuacji podawania leku badanego w ramach profilaktyki przez 100 dni po zabiegu HSCT (bez przerw trwających ponad 14 dni), a także przeżycie bez wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po zabiegu HSCT. W zmodyfikowanej grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. modified intent-to-treat) uwzględniono 465 pacjentów poddawanych zabiegowi allogenicznego HSCT, spośród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. acute myeloid leukemia). Wśród wszystkich pacjentów 58% stanowiły osoby poddawane leczeniu mieloablacyjnemu. Podawanie leku badanego w ramach stosowania profilaktycznego rozpoczęto niezwłocznie po zabiegu HSCT: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, natomiast 241 — itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego z użyciem leku badanego w grupie MITT wyniosła 96 dni w przypadku worykonazolu oraz 68 dni w przypadku itrakonazolu.

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki skuteczności leczenia oraz inne drugorzędowe punkty końcowe.

Punkty końcowe badania	**Worykonazol n = 224**	**Itrakonazol n = 241**	**Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)**	**Wartość p**
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Powodzenie leczenia w dniu 100.	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Ukończenie co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego leku badanego	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Przeżycie do 180. dnia	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI do 180. dnia	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI do 100. dnia	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI podczas stosowania leku badanego	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności oraz wartość p uzyskane po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość przypadków rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI) do dnia 180. oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania, który stanowi powodzenie leczenia profilaktycznego w 180. dniu, odpowiednio w przypadku pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) oraz leczonych schematami mieloablacyjnymi:

Ostra białaczka szpikowa

Punkty końcowe badania	Worykonazol (n = 98)	Itrakonazol (n = 109)	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)
Wystąpienie IFI — dzień 180.	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8 (-4,0%, 2,4%)**
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.
** Przedstawiono wartości uzyskane z wykorzystaniem 5% marginesu co najmniej równoważności.
*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności uzyskane po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

Schematy leczenia mieloablacyjnego

Punkty końcowe badania	Worykonazol (n = 125)	Itrakonazol (n = 143)	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)
Wystąpienie IFI — dzień 180.	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.
** Przedstawiono wartości uzyskane z wykorzystaniem 5% marginesu co najmniej równoważności.
*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności uzyskany po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

Profilaktyka wtórna IFI — skuteczność u pacjentów poddawanych zabiegowi HSCT z potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI w wywiadzie
W ramach wieloośrodkowego, nieporównawczego badania prowadzonego metodą otwartej próby oceniono stosowanie worykonazolu jako profilaktyki wtórnej w przypadku dorosłych pacjentów poddawanych zabiegowi allogenicznego HSCT z potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI w wywiadzie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek przypadków potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI w ciągu pierwszego roku po zabiegu HSCT. W grupie MITT uwzględniono 40 pacjentów z IFI w wywiadzie, w tym 31 z aspergilozą, 5 z kandydozą i 4 z innymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego leku badanego w grupie MITT wyniosła 95,5 dnia.

Potwierdzone lub prawdopodobne IFI rozwinęło się w przypadku 7,5% (3/40) pacjentów w ciągu pierwszego roku po zabiegu HSCT. Były to: jeden przypadek kandydemii, jeden przypadek scedosporiozy (u obu pacjentów nawrót wcześniejszego IFI) oraz jeden przypadek zygomikozy. Odsetek przeżycia w 180. dniu wyniósł 80,0% (32/40), a po 1 roku — 70,0% (28/40).

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

Dzieci i młodzież
53 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 miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizach 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 zostało uwzględnionych w analizach skuteczności w grupie MITT. U pacjentów z IA odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9/14), przy czym

całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 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 całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii (EOT, ang. End of treatment) wyniósł 85,7% (6/7), a dla pacjentów z EC — 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 oceniające wpływ na odstęp QTc
W grupie zdrowych ochotników przeprowadzono randomizowane badanie typu cross-over prowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujące podanie pojedynczej dawki w celu oceny wpływu na odstęp QTc trzech podawanych doustnie dawek worykonazolu oraz ketokonazolu. Skorygowana względem placebo wartość średnia maksymalnego wydłużenia odstępu QTc w stosunku do punktu początkowego po podaniu worykonazolu w dawce 800 mg, 1200 mg oraz 1600 mg wyniosła odpowiednio 5,1 ms, 4,8 ms oraz 8,2 ms i 7,0 ms po zastosowaniu ketokonazolu w dawce 800 mg.
U żadnego uczestnika w którejkolwiek z grup nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc wynoszącego ⩾60 ms względem punktu początkowego. U żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QTc nie przekroczyło istotnej klinicznie wartości progowej 500 ms.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne
Farmakokinetykę worykonazolu określono u osób zdrowych, w szczególnych grupach pacjentów oraz u pozostałych pacjentów. Podczas doustnego podawania worykonazolu w dawce 200 mg lub 300 mg dwa razy na dobę przez 14 dni pacjentom obarczonym ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (charakterystyczne dla 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. Wraz ze zwiększaniem dawki obserwuje się większy od proporcjonalnego wzrost narażenia. Szacuje się, że przeciętnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg dwa razy na dobę do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego wzrostu narażenia (AUC_τ). Doustna dawka podtrzymująca wynosząca 200 mg (lub 100 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) skutkuje narażeniem na worykonazol zbliżonym do uzyskiwanego po podaniu dawki dożylnej 3 mg/kg mc. Doustna dawka podtrzymująca wynosząca 300 mg (lub 150 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) skutkuje narażeniem na worykonazol zbliżonym do uzyskiwanego po podaniu dawki dożylnej 4 mg/kg mc. Podczas stosowania zalecanych schematów podawania dożylnej lub doustnej dawki nasycającej, stężenia w osoczu zbliżone do stanu stacjonarnego są osiągane w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu dawki. W wyniku wielokrotnego podawania worykonazolu dwa razy na dobę bez zastosowania dawki nasycającej, u większości pacjentów dochodzi do jego kumulacji i osiągnięcia stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym w okresie 6 dni.

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

Wchłanianie
Worykonazol po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany, a maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) są osiągane po 1–2 godzinach. Szacuje się, że całkowita dostępność biologiczna worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kilka dawek worykonazolu zostanie podanych wraz z posiłkami bogatymi w tłuszcze, wartości C_{max} i AUC_τ zmniejszą się odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH soku żołądkowego nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja
Szacuje się, że objętość dystrybucji worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na jego dobre przenikanie do tkanek. Szacuje się, że wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzonych u ośmiu pacjentów, leczonych w ramach programu z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, we wszystkich przypadkach wykazano wykrywalne stężenia worykonazolu.

Metabolizm
W badaniach *in vitro* wykazano, że worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 wątrobowego cytochromu P450.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest duża.

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że istotną rolę w metabolizmie worykonazolu odgrywa enzym CYP2C19. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15–20% populacji azjatyckiej mogą stanowić osoby o powolnym metabolizmie. W rasie kaukaskiej i czarnej osoby o powolnym metabolizmie stanowią 3–5% populacji. W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osób rasy kaukaskiej i Japończyków wykazano, że w przypadku osób o powolnym metabolizmie narażenie na worykonazol (AUC_τ) jest średnio 4-krotnie wyższe niż u osób z homozygotycznym fenotypem szybkiego metabolizmu. U szybko metabolizujących heterozygotycznych osób narażenie na worykonazol jest średnio 2-krotnie większe niż u osób homozygotycznych szybko metabolizujących. Podstawowym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych radioaktywnie metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko śladowe właściwości przeciwgrzybicze i nie ma znaczenia dla ogólnej skuteczności worykonazolu.

Eliminacja
Worykonazol jest eliminowany poprzez metabolizm wątrobowy i tylko mniej niż 2% niezmienionego leku jest wydalane z moczem.

Po zastosowaniu znakowanej radioaktywnie dawki worykonazolu stwierdzono, że w moczu odzyskiwane jest około 80% radioaktywności 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 doustnie dawki 200 mg.
Ze względu na nieliniową farmakokinetykę okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć
W badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania dawek doustnych wartości C_{max} oraz AUC_τ u młodych, zdrowych kobiet były odpowiednio o 83% i 113% większe niż u zdrowych, młodych mężczyzn (18–45 lat). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami C_{max} oraz AUC_τ u zdrowych kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku (≥65 lat).

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu obserwowane w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Z tego powodu nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na płeć.

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania dawek doustnych wartości C_{max} oraz AUC_τ w przypadku zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥65 lat) były odpowiednio o 61% i 86% wyższe niż u zdrowych, młodych mężczyzn (18-45 lat). Nie zaobserwowano istotnych różnic

pomiędzy wartościami C_{max} oraz AUC_{τ} u zdrowych kobiet w podeszłym wieku (≥65 lat) i zdrowych, młodych kobiet (18–45 lat).

W badaniach dotyczących zastosowań terapeutycznych nie dostosowywano dawkowania 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, dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Zalecane dawki w przypadku dzieci i młodzieży ustalono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych uzyskanych od 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat oraz od 26-osobowej grupy młodzieży z niedoborem odporności w wieku od 12 do <17 lat. W 3 badaniach farmakokinetycznych w grupie dzieci i młodzieży oceniono wielokrotne podanie dożylne dawek wynoszących 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 podanie doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) dawek wynoszących 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 200 mg dwa razy na dobę. W jednym badaniu farmakokinetycznym u młodzieży oceniono dawki nasycające obejmujące dożylne podanie 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w 1. dniu, a następnie 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustne podanie tabletek 300 mg dwa razy na dobę. W grupie dzieci i młodzieży zaobserwowano większą zmienność międzyosobniczą niż u pacjentów dorosłych.

Porównanie danych farmakokinetycznych z populacji dzieci i młodzieży oraz populacji osób dorosłych wskazało, że przewidywane całkowite narażenie (AUC_T) u dzieci po dożylnym podaniu dawki nasycającej 9 mg/kg mc. było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po dożylnym podaniu dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywane całkowite narażenie u dzieci po dożylnym podaniu dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. Przewidywane całkowite narażenie u dzieci po doustnym podaniu dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po doustnym podaniu 200 mg dwa razy na dobę. Dożylne podanie dawki 8 mg/kg mc. będzie skutkowało prawie 2-krotnie większym narażeniem na worykonazol niż w przypadku doustnego podania dawki 9 mg/kg mc.

Większa dawka podtrzymująca podawana dożylnie u dzieci i młodzieży związana jest ze zwiększonym wydalaniem, wynikającym z większego stosunku masy wątroby do masy ciała niż u osób dorosłych. Jednak u dzieci i młodzieży z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku, dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być ograniczona. W takim przypadku zaleca się dożylne podawanie worykonazolu.

Narażenie na worykonazol u większości pacjentów z grupy młodzieży było porównywalne do narażenia u dorosłych stosujących te same schematy dawkowania. Jednak u niektórych młodych pacjentów z tej grupy, o małej masie ciała, obserwowano niższe narażenie na worykonazol niż u dorosłych. Jest prawdopodobne, że ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż młodzieży/osób dorosłych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ustalono, że pacjenci w wieku 12–14 lat o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg powinni otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl) dochodzi do kumulacji podawanego dożylnie nośnika, hydroksypropylobetadeksu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg) wartość AUC była o 233% większa u pacjentów z lekką do umiarkowanej (stopień A i B w skali Childa-Pugha) marskością wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenie czynności wątroby nie miało wpływu na stopień wiązania worykonazolu z białkami.

W badaniu obejmującym wielokrotne podanie dawek doustnych wartość AUC_{τ} u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą wynoszącą 100 mg dwa razy na dobę, była zbliżona do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazano, że narządem docelowym jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już przy narażeniu na stężenie w osoczu podobnym do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także niewielkie zmiany w nadnerczach. W konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol wywierał teratogenny wpływ u szczurów oraz toksyczny wpływ na płód u królików po takim samym narażeniu ogólnoustrojowym jak uzyskiwane u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu dotyczącym wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy worykonazol po narażeniu mniejszym niż uzyskiwane u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszała przeżywalność potomstwa w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu prawdopodobnie zależy od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest on zbliżony do obserwowanego w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Podawanie worykonazolu nie wywoływało zaburzenia płodności u samców i samic szczura po narażeniu ogólnoustrojowym zbliżonym do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Argininy chlorowodorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma nie wolno podawać razem z innymi lekami w infuzji przez tę samą linię infuzyjną lub dostęp dożylny. Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma dostęp dożylny może być wykorzystany do podania innych dożylnych produktów leczniczych.

Po rozpuszczeniu wodą do wstrzykiwań nie wolno stosować produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma w skojarzeniu z 0,45% (4,5 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji oraz złożonym roztworem sodu mleczanu do infuzji dożylnych ze względu na niskie stężenie osmolowe.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe infuzje stężonych roztworów elektrolitów: przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu Voriconazole Accordpharma nie wolno podawać jednocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym ani z

krótkotrwałą infuzją stężonego roztworu elektrolitów, nawet jeśli podawane są przez dwie oddzielne linie infuzyjne.

Całkowite żywienie pozajelitowe: podczas stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma *nie* jest konieczne przerwanie żywienia pozajelitowego (ang. total parenteral nutrition, TPN), ale należy je podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W razie stosowania cewnika wieloświatłowego żywienie pozajelitowe należy podawać przez inny port niż używany do podawania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma. Do rozcieńczania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma nie wolno stosować 4,2% (42 mg/ml) roztworu wodorowęglanu sodu. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata

Roztwór po rozpuszczeniu (koncentrat)
Wykazano, że koncentraty otrzymane za pomocą 19,0 ml wody do wstrzykiwań lub 19,0 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji są stabilne pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (15º–25ºC) lub w lodówce (w temperaturze 2º–8°C).

Roztwór do infuzji po rozcieńczeniu
Wykazano, że roztwory rozcieńczone do 0,5 mg/ml oraz do 5 mg/ml za pomocą płynów wymienionych w punkcie 6.6 są stabilne pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (15º–25ºC) lub przez 48 godzin w lodówce (w temperaturze 2º–8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania prawidłowo nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile przygotowanie roztworu (rozpuszczenie/rozcieńczenie) miało miejsce w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 30 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką (zamknięcie typu *flip-off*) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań albo w 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do infuzji w celu otrzymania 20 ml przejrzystego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Jeśli próżnia w fiolce nie spowodowała wprowadzenia rozcieńczalnika do środka, fiolkę zawierającą produktu leczniczy Voriconazole Accordpharma należy usunąć. W celu odmierzenia dokładnej objętości (19,0 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do infuzji zaleca się zastosowanie standardowej (nieautomatycznej) strzykawki o pojemności

20 ml. Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Należy stosować wyłącznie przezroczyste roztwory, bez cząstek stałych.

W celu podania produktu leczniczego należy dodać wymaganą objętość otrzymanego koncentratu do zalecanego roztworu do infuzji (patrz niżej). Stężenie końcowe worykonazolu w roztworze wynosi 0,5–5 mg/ml.

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Accordpharma 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	**Objętość koncentratu Voriconazole Accordpharma (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)	-	-

Przygotowany koncentrat można rozcieńczyć, stosując:

0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
5% (50 mg/ml) roztwór glukozy i mleczanowy roztwór Ringera do infuzji dożylnych
5% (50 mg/ml) roztwór glukozy i 0,45% (4,5 mg/ml) roztwór chlorku sodu do infuzji dożylnych
5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji dożylnych
5% (50 mg/ml) roztwór glukozy w 20 mEq roztworze chlorku potasu do infuzji dożylnych
5% (50 mg/ml) roztwór glukozy i 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do infuzji dożylnych

Zgodność worykonazolu z rozcieńczalnikami innymi niż wymienione wyżej lub w punkcie 6.2 nie jest znana.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23763

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.02.2017
Data ostatniego przedłużenie pozwolenia: 15.09.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.07.2026