

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazol Adamed, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Każdy ml przygotowanego roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Przed podaniem konieczne jest rozcieńczenie otrzymanego roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 2600 mg hydroksypropylobetadeksu na 200 mg fiolkę worykonazolu (patrz punkt 4.4)

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

leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).

leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Produkt Voriconazol Adamed należy stosować głównie u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia i w razie konieczności, korygować je (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby Voriconazol Adamed był podawać z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin,.

Na rynku jest dostępny także worykonazol w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml pod inną nazwą.

Leczenie

Dorośli

Leczenie należy rozpocząć od podania dożylnie lub doustnie dawki nasycającej, według określonego schematu, w celu osiągnięcia w pierwszej dobie leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%; patrz punkt 5.2), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mykologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem dłuższego niż 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa dożylnie podawanego hydroksypropylobetadeksu w długotrwałym leczeniu są ograniczone (patrz punkt 5.2)

Dostosowanie dawkowania (dorośli)

Jeśli pacjent nie toleruje dożylnej dawki 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dawkę należy zmniejszyć do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

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

W przypadku stosowania profilaktycznego, patrz niżej

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

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

Pozostałe podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat i o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

Worykonazol należy dawkować jak u dorosłych.

Dostosowanie dawki [dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg)]

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc.

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania leczenia profilaktycznego

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

W celu stosowania worykonazolu w profilaktyce dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne dotyczące ustalenia bezpieczeństwa dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu w długotrwałym leczeniu są ograniczone (patrz punkt 5.2)

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

Podczas stosowania profilaktycznego nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie innych leków przeciwgrzybiczych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dostosowanie dawki w przypadku leczenia skojarzonego

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnego leku, hydroksypropylobetadeksu. U pacjentów tych należy stosować doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie worykonazolu w postaci dożylnego. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenia kreatyniny w surowicy, a w przypadku ich zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnego na doustną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania u pacjentów, którzy nie są dializowani.

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

Substancja pomocnicza postaci dożylnego, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensem 37.5 ± 24 ml/min

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności worykonazolu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednakże na ich podstawie nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dane kliniczne dotyczące ustalenia bezpieczeństwa dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu w populacji pediatrycznej są ograniczone (patrz punkt 5.2)

Sposób podawania

Voriconazol Adamed wymaga rozpuszczenia oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylniej. Nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia, jako bolus.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem, chinidyną lub iwabradyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takich dawkach. Worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu (patrz punkt 4.5, informacje o małych dawkach patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej), ponieważ rytonawir znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takiej dawce (patrz punkt 4.5, informacje o małych dawkach patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie alkaloidów sporyszu (ergotaminy, dihydroergotaminy), które są substratami CYP3A4 ze względu na to, że zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z syrolimusem, ponieważ może to znacząco zwiększać jego stężenie w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu z naloksegolem, substratem CYP3A4, ponieważ zwiększone stężenie naloksegołu w osoczu może wywołać objawy odstawienia opioidów (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu z tolwaptanem, ponieważ silne inhibitory CYP3A4, takie jak worykonazol, znacząco zwiększają stężenie tolwaptanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu z lurazydonem, ponieważ znaczne zwiększenie ekspozycji na lurazydon może powodować ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z wenetoklaksem na początku jego stosowania oraz w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu, ponieważ worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu i zwiększać ryzyko zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy Voriconazol Adamed pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Czas trwania terapii

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia i w razie konieczności korygować je (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecana dawka dobową, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Voriconazol Adamed muszą być dokładnie kontrolowani, czy nie występują objawy toksycznego działania na wątrobę. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności badanie aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazol Adamed oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania terapii powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, w przypadku gdy wyniki badań czynności wątroby nie zmieniają się.

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

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

Ciężkie reakcje niepożądane dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie worykonazolem związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfiria. 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 Voriconazol Adamed.

- 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 zgłaszała wcześniejsze reakcje fototoksyczne. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie podawania produktu Voriconazol Adamed, zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych oraz skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazol Adamed 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 Voriconazol Adamed (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, jak 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 Voriconazol Adamed należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

Pacjentów długotrwałe 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, a lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na Voriconazol Adamed (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) w trakcie długotrwałego leczenia produktem Voriconazol Adamed. 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 Voriconazol Adamed.

Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są z reguły jednocześnie leczeni lekami nefrotoksycznymi i występują u nich zbieżne obciążenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazol Adamed, w tym prowadzić ocenę laboratoryjną ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Profilaktyka

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych, w tym fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry, ciężkich lub

przedłużonych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie innych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Jeżeli worykonazol jest podawany jednocześnie z efawirenzem, należy zwiększyć dawkę worykonazolu do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawkę leku efawirenu należy zmniejszyć do 300 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie u pacjenta worykonazolu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanilu, fentanilu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanilu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanil), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanilu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem jest wydłużony czterokrotnie oraz, ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanilu powoduje zwiększenie wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanilu, może być konieczne zwiększenie

częstości monitorowania reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U zdrowych ochotników równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC $_{\tau}$ worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować takie działanie. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Voriconazol Adamed zawiera hydroksypropylobetadeks (cyklodekstryna).

Lek zawiera 2600 mg hydroksypropylobetadeksu na 200 mg worykonazolu, co odpowiada 200 mg/kg mc./dobę, gdy podaje się 15,4 mg worykonazolu/kg mc./dobę.

Brak jest wystarczających danych dotyczących skutków stosowania cyklodekstryny u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Z tego powodu należy indywidualnie u każdego pacjenta ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Dawki powyżej 15,4 mg worykonazolu/kg mc./dobę jeśli lek stosowany jest dłużej niż 2 tygodnie

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja cyklodekstryny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę - „QD”, dwa razy na dobę - „BID”, trzy razy na dobę - „TID”, częstość nieokreślona - „ND”). Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (z 90% przedziałem ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono (\leftrightarrow), poniżej (\downarrow) lub powyżej (\uparrow). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC $_{\tau}$, AUC t i AUC $_{0-\infty}$ przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy

poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

Interakcje przedstawione w tabeli uszeregowano w następującej kolejności: przeciwwskazania, interakcje wymagające zmiany dawkowania, interakcje wymagające monitorowania parametrów klinicznych i (lub) biologicznych, oraz interakcje bez istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

| Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i> | Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania |
|---|--|--|
| Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna i iwabradyna <i>[substraty CYP3A4]</i> | Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> . | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i> | Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> 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 do efawirenz 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7% | Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg QD lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do zwykłego dawkowania efawirenz (patrz punkty 4.2 i 4.4). |
| Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i> | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |

| | | |
|--|--|--|
| Lurazydon [substrat CYP3A4] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Naloksegol [substrat CYP3A4] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegol w osoczu. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)* | Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87% | Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu. |
| Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450] | Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96% | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)* | Rytonawir C_{max} ↓ AUC_{δ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39% | Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu. |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)</p> | <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%</p> | <p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p> |
| <p>Tolwaptan [substrat CYP3A]</p> | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.</p> | <p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p> |
| <p>Wenetoklaks [substrat CYP3A]</p> | <p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.</p> | <p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu, podczas stałego, dobowego dawkowania. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów toksyczności.</p> |
| <p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</p> | <p>Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_τ ND</p> | <p>Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które mogą eliminować to działanie. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany po flukonazolu.</p> |
| <p>Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p> | <p>Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_τ ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_τ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID,</p> | <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia w osoczu. Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39% | BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). |
| Letermowir [induktor CYP2C9 i CYP2C19] | Worykonazol C_{max} ↓ 39% Worykonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Worykonazol C_{12} ↓ 51% | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu. |
| Glasdegib [substrat CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc. | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się częste monitorowanie EKG (patrz punkt 4.4). |
| Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4. | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej (patrz punkt 4.4). |
| Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4] | Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne. Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego | Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych parametrów krzepnięcia, oraz modyfikację dawki leków przeciwzakrzepowych. |
| Iwakaftor [substrat CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, stwarzając ryzyko nasilenia działań niepożądanych. | Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru. |
| Benzodiazepiny [substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg, i.v.) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) | W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krotność W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam C_{max} ↑ 3,8-krotność midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krotność | Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin. |

| | | |
|---|---|--|
| Inne benzodiazepiny (np. triazolam, alprazolam) | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego. | |
| Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Ewerolimus [również substrat P-gp] Cyklosporyna (u biorców przeszczepu nerki w stanie stabilnym otrzymujących przewlekle cyklosporynę) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.) | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu. Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221% | Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania worykonazolu jednocześnie z ewerolimusem, gdyż oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> |
| Długo działające opioidowe leki przeciwbólne [substrat CYP3A4] | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. | Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez |

| | | |
|--|--|---|
| Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg) | Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie | CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów. |
| Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4] | R-metadon (czynny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (czynny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103% | Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu. |
| Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [substrat 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 reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych. |
| 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 także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. | Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę. |
| 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% | Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu. |
| Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe [substraty CYP3A4] Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.) | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie | Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste kontrolowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych. |

| | | |
|---|--|---|
| Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdomyolizy. | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny. |
| Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię. | Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika. |
| Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności. | Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> . |
| Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4] | Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> 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 jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności oraz konieczności dostosowania dawki. |
| Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>) (np. delawirdyna, newirapina) [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450] | Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu. | Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki. |
| Tretynoina [substrat CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny oraz ryzyko reakcji niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii). | Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny. |
| Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku] | Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23% | Brak konieczności zmiany dawki. |
| Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp] | Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔ | Brak konieczności zmiany dawki. |

| | | |
|--|---|---|
| Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i> | Indynawir $C_{max} \leftrightarrow$ Indynawir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Worykonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Worykonazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ | Brak konieczności zmiany dawki. |
| Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azytromycyna (500 mg QD) | Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan. | Brak konieczności zmiany dawki. |
| Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i> | Kwas mykofenolowy $C_{max} \leftrightarrow$ Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ | Brak konieczności zmiany dawki. |
| Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i> | Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$ | Brak konieczności zmiany 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 odstawieniu worykonazolu (patrz punkt 4.4). |
| Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH żołądka]</i> | Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ | Brak konieczności zmiany dawki. |

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voriconazol Adamed u kobiet w ciąży.

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazol Adamed.

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Voriconazol Adamed.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voriconazol Adamed wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przemijające i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną (zwiększoną) percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania czynności, które mogą wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

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

Częstość przedstawiono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo Często $\geq 1/10$ | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ | Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------------|---|
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------------|---|

| | | | | | |
|--|------------------------------------|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie zatok | Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | rak kolczysto-komórkowy skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry <i>in situ</i> lub choroba Bowena)* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | agranulocytoza ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość | niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia | rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | nadwrażliwość | reakcja rzekomooanafilaktyczna | |
| 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 , senność, omdlenie, zawroty głowy | obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku | encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs | |
| Zaburzenia oka | Upośledzenie widzenia ⁶ | krwotok do siatkówki | choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek | zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach | | |
| Zaburzenia serca | | arytmia nadkomorowa, | migotanie komór, dodatkowe | torsades de pointes, całkowity blok | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|
| | | tachykardia, bradykardia | skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa | przedsionkowo- komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy | |
| Zaburzenia naczyniowe | | niedociśnienie, zapalenie żył | zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia | zespół zaburzeń oddechowych ⁹ | ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności | zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł | zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Nieprawi- dłowe wyniki testów czynności wątroby | żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby ¹⁰ | niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | wysypka | złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamistogrudko- wa, świąd, rumień | zespół Stevensa- Johnsona ⁸ , zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema | toksyczno- 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 rumienio-waty skórny*, piegi*, plamy soczewico-wate* |
| Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej | | ból pleców | zapalenie stawów | | zapalenie okostnej* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | ostra niewydolność | martwica cewek nerkowych, białkomocz, | | |

| | | | | | |
|---|----------|---|--|--|--|
| | | nerek, krwimocz | zapalenie nerek | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka | ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze | reakcja w miejscu wstrzyknięcia, choroby grypopodobne | | |
| Badania diagnostyczne | | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi | | |

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyzka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyzyja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

⁷ Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4.

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

¹⁰ W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i hepatotoksyczność.

¹¹ W tym obrzęk okołoczołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia są zwykle łagodne. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem 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).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być ściśle kontrolowany i w razie nasilenia zmian terapia worykonazolem powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

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

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku łącznie.

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

U zdrowych ochotników podczas podawania worykonazolu w postaci dożylną występowały reakcje typu anafilaktoidalnego, takie jak: uderzenia gorąca, gorączka, nasilone pocenie, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały bezpośrednio po rozpoczęciu wlewu (patrz także punkt 4.4).

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <12 lat (169), oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use”). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci i

młodzięży był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („*compassionate use*”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

Worykonazol usuwany jest metodą hemodializy z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylniej hydroksypropylobetadeks jest hemodializowana z klirensiem $37,5 \pm 24$ ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i hydroksypropylobetadeksu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu, kod ATC: J 02 AC 03

Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromu P450 grzybów niż cytochromu P450 różnych ssaków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W 10 badaniach terapeutycznych, mediana średnich i maksymalnych stężeń w osoczu, u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/ml (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/ml). Nie występował dodatni związek

między średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku, a zależności te nie były badane w ramach badań dotyczących stosowania profilaktycznego.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. Nie badano zależności zmiany dawki w badaniach dotyczących profilaktyki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (określana jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie) została wykazana w przypadkach zakażeń *Aspergillus spp.*, w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*, oraz niektórych zakażeń *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, a także w przypadkach zakażeń *Scedosporium spp.*, w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* oraz *Fusarium spp.*

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często z całkowitą albo z częściową odpowiedzią na leczenie) 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*, różnymi gatunkami *Penicillium spp.*, w tym *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a także różnymi gatunkami *Trichosporon spp.*, w tym *T. beigelli*.

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

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

Stężenia graniczne

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

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

Jednakże, aktywność *in vitro* worykonazolu przeciw szczepom *Candida* nie jest jednorodna. Szczególnie dla *C. glabrata*, wartość MIC worykonazolu wobec szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż wobec szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować wyizolowany - szczep *Candida* konkretnego gatunku. Jeśli

istnieje możliwość oznaczenia lekowrażliwości, wartość MIC może być zinterpretowana na podstawie kryteriów stężenia granicznego ustalonego przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

EUCAST stężenia graniczne

| Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i> | Stężenie graniczne MIC (mg/l) | |
|---|-------------------------------|-----------------|
| | ≤S (wrażliwe) | >R (oporne) |
| <i>Candida albicans</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida dubliniensis</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida glabrata</i> | (Niewystarczające dowody) IE | IE |
| <i>Candida krusei</i> | IE | IE |
| <i>Candida parapsilosis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida tropicalis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida guilliermondii</i> ² | IE | IE |
| Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem dla szczepu <i>Candida</i> ³ | IE | IE |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus flavus</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| <i>Aspergillus niger</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| <i>Aspergillus terreus</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ⁶ | IE | IE |

¹ Szczepy z wartością MIC (minimalne stężenie hamujące) przekraczającą stężenie graniczne/pośrednie charakterystyczne dla drobnoustrojów oznaczanych jako S/I (ang. *Susceptible/Intermediate*) są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości na leki przeciwgrzybicze. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie uzyska się odpowiedniej ilości danych dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych izolatów, w przypadku których wartości MIC są wyższe niż aktualna wartość stężenia granicznego dla kategorii „oporny”, należy je opisywać jako oporne. Odpowiedź kliniczną wynoszącą 76% uzyskano w przypadku zakażeń wywołanych przez gatunki wymienione poniżej, gdy wartości MIC były niższe lub równe epidemiologicznym wartościom granicznym (ECOFF, ang. *epidemiological cut-off*). W związku z tym populacje *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* typu dzikiego uważa się za wrażliwe.

² Wartości epidemiologiczne ECOFF dla tych gatunków są na ogół wyższe niż dla *C. albicans*.

³ Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych PK/PD i są one niezależne od rozkładów MIC określonych gatunków z rodzaju *Candida*. Są one przeznaczone wyłącznie do stosowania w przypadku drobnoustrojów, które nie mają określonych wartości stężeń granicznych.

⁴ Wartość w obrębie Obszaru Niepewności Technicznej (ATU, ang. *Area of Technical Uncertainty*) wynosi 2. Należy raportować jako R z uwzględnieniem następującego komentarza: „W niektórych sytuacjach klinicznych (w przypadku postaci zakażeń nieinwazyjnych) worykonazol można stosować pod warunkiem zapewnienia wystarczającej ekspozycji”.

⁵ Wartości ECOFF dla tych gatunków są na ogół o jedno dwukrotne rozcieńczenie wyższe niż dla *A. fumigatus*.

⁶ Nie ustalono wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem.

Doświadczenie kliniczne

W rozdziale tym za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

Zakażenia *Aspergillus* – skuteczność w leczeniu aspergilozy u pacjentów ze złym rokowaniem

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z zaburzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Po tym czasie postać leku można było zmienić na doustną, 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

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

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

| <i>Punkt czasowy</i> | <i>Worykonazol (N=248)</i> | <i>Amfoterycyna B —flukonazol (N=122)</i> |
|-------------------------|--------------------------------|---|
| <i>ZT</i> | <i>178 (72%)</i> | <i>88 (72%)</i> |
| <i>2 tygodnie po ZT</i> | <i>125 (50%)</i> | <i>62 (51%)</i> |
| <i>6 tygodni po ZT</i> | <i>104 (42%)</i> | <i>55 (45%)</i> |
| <i>12 tygodni po ZT</i> | <i>104 (42%)</i> | <i>51 (42%)</i> |

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), gdy wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach gatunkami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi o lekowrażliwości.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych - skuteczność w przypadku pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, stosowanych w profilaktyce pierwotnej. Za powodzenie uznano możliwość kontynuowania stosowania profilaktycznego badanego leku przez 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po przeszczepieniu. Zmodyfikowana grupa wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. *Modified intent-to-treat*) obejmowała 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML,

ang. *Acute Myeloid Leukemia*). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie profilaktyczne badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

| Punkty końcowe badania | Worykonazol N = 224 | Itrakonazol N = 241 | Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI) | Wartość P |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---|----------------------|
| Powodzenie w dniu 180* | 109 (48,7 %) | 80 (33,2 %) | 16,4 % (7,7 %, 25,1 %)** | 0,0002** |
| Powodzenie w dniu 100 | 121 (54,0 %) | 96 (39,8 %) | 15,4 % (6,6 %, 24,2 %)** | 0,0006** |
| Zakończono co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego badanego leku | 120 (53,6 %) | 94 (39,0 %) | 14,6 % (5,6 %, 23,5 %) | 0,0015 |
| Przeżycie do dnia 180 | 184 (82,1 %) | 197 (81,7 %) | 0,4 % (-6,6 %, 7,4 %) | 0,9107 |
| Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 180 | 3 (1,3 %) | 5 (2,1 %) | -0,7 % (-3,1 %, 1,6 %) | 0,5390 |
| Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 100 | 2 (0,9 %) | 4 (1,7 %) | -0,8 % (-2,8 %, 1,3 %) | 0,4589 |
| Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło w trakcie stosowania badanego leku | 0 | 3 (1,2 %) | -1,2 % (-2,6 %, 0,2 %) | 0,0813 |

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

** Wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) z $p < 0,05$

*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności (CI) uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

** Wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) z $p < 0,05$

*** Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności (CI) uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Profilaktyka wtórna inwazyjnych zakażeń grzybiczych — skuteczność w przypadku pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z uprzednim inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 95,5 dnia.

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

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

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie skrzyżowane z pojedynczym podaniem leku, oceniające wpływ trzech różnych doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na

odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QTc w stosunku do punktu wyjścia po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600 mg worykonazolu wyniosło odpowiednio 5,1, 4,8 i 8,2 ms, zaś po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 ms. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QTc względem punktu wyjścia nie przekroczyło 60 ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Większe od proporcjonalnego zwiększenie ekspozycji obserwuje się wraz ze zwiększaniem dawki. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji (AUC_{τ}). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do ekspozycji osiągananej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożyłnej w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym 300 mg dawki podtrzymującej (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) była zbliżona do osiągananej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożyłnej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających, stężenia zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu 24 godzin. W przypadku, gdy nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i wystąpienia u większości osób, w okresie 6 dni, stanu stacjonarnych stężeń w osoczu.

Długoterminowe bezpieczeństwo hydroksypropylobetadeksu u ludzi jest ograniczone do 21 dni (250 mg/kg mc./dobę).

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg mc., co wskazuje na znaczną dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów (dane uzyskane z programu, w którym zastosowano worykonazol poza zakresem wskazań rejestracyjnych, jako lek „ostatniej szansy”, ang. *Compassionate use program*), wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy wątrobowego układu cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Eliminacja

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

Po wielokrotnym podawaniu znakowanego worykonazolu w moczu stwierdza się 80% (podanie dożylnie) i 83% (podanie doustne) radioaktywności. Większość (>94%) całkowitej radioaktywności jest wydalana w ciągu pierwszych 96 godzin zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. Okres półtrwania worykonazolu w końcowej fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin po podaniu doustnym 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę, okres półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_0) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylną dawkę nasycającą 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylną dawkę podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylną podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. W tej populacji dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl), może wystąpić kumulacja substancji pomocniczej hydroksypropylobetadeksu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, hydroksypropylobetadeks, składnik Voriconazol Adamed ma krótki okres półtrwania 1 do 2 godzin, i nie wykazuje akumulacji po kolejnych dawkach dobowych. U zdrowych osób oraz u pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, większość hydroksypropylobetadeksu (> 85%) z dawki 8 g jest wydalana w moczu. U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, okres półtrwania zostały zwiększone ponad normalnych wartości o około dwu-, cztero- i sześć-krotnie. U tych pacjentów, kolejne wlewy mogą spowodować kumulację hydroksypropylobetadeksu aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Hydroksypropylobetadeks jest usuwany przez hemodializę, z kliresem $37,5 \pm 24$ ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

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

W badaniu z wielokrotnym zastosowaniem dawki doustnej, AUC_T u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na

dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (Child - Pugh C) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Voriconazol Adamed nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami we wlewie przez tę samą linię infuzyjną lub dostęp dożylny. Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego Voriconazol Adamed, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania innych leków dożylnych.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe wlewy skoncentrowanych roztworów elektrolitów:

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu leczniczego Voriconazol Adamed nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym lub krótkotrwałym wlewem skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylne.

Całkowite żywienie pozajelitowe:

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

Produktu Voriconazol Adamed nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór powinien być użyty natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania roztworu prawidłowo nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C (lodówka), o ile proszek rozpuszczono w kontrolowanych i potwierdzonych aseptycznych warunkach.

Wykazano, że roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I pojemności 30 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem typu flip off.
Pudełko zawierające 1 fiolkę

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml przejrzystego koncentratu zawierającego 10 mg/ml vorikonazolu. Jeśli próżnia (obniżone ciśnienie) nie pomaga we wprowadzaniu rozpuszczalnika do fiolki, fiolkę produktu leczniczego Voriconazol Adamed należy zniszczyć. Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek. Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć. Można podawać tylko przejrzyste roztwory bez obecności jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

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

Wymagane objętości koncentratu Voriconazol Adamed 10 mg/ml

| Masa ciała (kg) | Objętość koncentratu <u>Voriconazol Adamed</u> (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 rozcieńczać w:

- 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
- mleczanowym roztworze Ringera do wlewów dożylnych
- 5% roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do wlewów dożylnych
- 5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do wlewów dożylnych
- 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych
- 5% roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do wlewów dożylnych
- 0,45% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych
- 5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych

Zgodność worykonazolu z innymi roztworami, niż te wyżej wymienione lub w punkcie 6.2, nie jest znana.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23128

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.07.2022