

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu (*Voriconazolum*).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera do 228,7 mg sodu i 3,4 g betacyklodekstryny sulfobutyłowego eteru sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim spektrum działania, jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku 2 lat i starszych.

- ♦ Inwazyjna aspergiloza.
- ♦ Kandydemia u pacjentów bez neutropenii.
- ♦ Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez *Candida* (w tym *C. krusei*).
- ♦ Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Voriconazole Sandoz należy stosować głównie u pacjentów z zakażeniami postępującymi, mogącymi zagrażać życiu.

- ♦ Profilaktyka 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).

Voriconazole Sandoz należy podawać przez 1 do 3 godzin z maksymalną szybkością wynoszącą 3 mg/kg mc./godzinę.

Worykonazol dostępny jest również w tabletkach powlekanych o mocy 50 mg i 200 mg i w proszku

do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 40 mg/ml.

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, jeśli 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

* Odnosi się również do pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, zależnie od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Długotrwałe leczenie worykonazolem (przekraczające 180 dni [6 miesięcy]) wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dostosowanie dawkowania (dorośli)

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

Jeśli 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 mniejszej niż 40 kg).

W przypadku stosowania profilaktycznego, patrz poniżej.

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

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

Niżej zamieszczono zalecany schemat dawkowania.

	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. 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 rozpoczynanie leczenia dożylnym podawaniem leku, a podawanie doustne należy rozważyć dopiero wtedy, gdy nastąpi istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że ogólny wpływ worykonazolu na organizm po podaniu dożylnym w dawce 8 mg/kg mc. jest około dwukrotnie większy niż po podaniu doustnym w dawce 9 mg/kg mc.

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

Dawkowanie worykonazolu jak u dorosłych.

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

Jeśli reakcja pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, podawaną dawkę zmniejsza się stopniowo o 1 mg/kg mc.

Nie badano zastosowania leku u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek (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 (IFL, ang. Invasive fungal infection), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. Graft versus host disease), patrz punkt 5.1.

Dawkowanie

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

Patrz wyżej tabele dotyczące leczenia.

Czas trwania profilaktyki

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

Stosowanie worykonazolu w profilaktyce dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce.

Dostosowanie dawkowania

Podczas stosowania profilaktycznego nie zaleca się modyfikacji dawki w razie braku skuteczności lub wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych. Jeśli wystąpią związane z leczeniem działania niepożądane, trzeba rozważyć odstawienie worykonazolu i zastosowanie innych leków przeciwwgrzybiczych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dostosowanie dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego

Ryfabutynę lub fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli jego dożylna dawka podtrzymująca zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawkę podtrzymującą worykonazolu zwiększy się do 400 mg co 12 godzin, a dawkę efawirenu zmniejszy o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) następuje kumulacja substancji pomocniczej leku - betacyklodekstryny sulfobutyloвого eteru sodowego (ang. *sulfobutylether beta cyclodextrin sodium*, SBECD). U pacjentów tych należy stosować produkt leczniczy w postaci doustnej, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie worykonazolu w postaci dożylnej. Należy u nich ściśle kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy, a w razie jej zwiększenia, rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2).

Worykonazol podlega hemodializie z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby konieczna była modyfikacja dawki.

Substancja pomocnicza postaci dożylnej, SBECD, jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U otrzymujących worykonazol pacjentów z lekką lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej, zaś dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania produktu Voriconazole Sandoz u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

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 lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające ponad 5 razy wartości górnej granicy normy).

Podawanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby worykonazol należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa nad ryzykiem. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie kontrolować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Voriconazole Sandoz u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednak na ich podstawie nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Voriconazole Sandoz wymaga odtworzenia i rozcieńczenia przed podaniem w infuzji dożylnej (patrz punkt 6.6). Nie jest przeznaczony do podawania w postaci wstrzyknięcia (bolus).

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem, chinidyną lub iwabradyną, gdyż zwiększone stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadko do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade*

de pointes (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem i preparatami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż te produkty lecznicze mogą powodować znaczące zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie standardowych dawek worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej, gdyż efawirenz w takiej dawce znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu zdrowych ochotników (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), gdyż rytonawir w takiej dawce znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.5, informacje o małych dawkach patrz punkt 4.4).

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

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

Jednoczesne stosowanie worykonazolu z naloksegiem, substratem CYP3A4, ponieważ zwiększone stężenie naloksegiu 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 Voriconazole Sandoz pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Czas trwania leczenia

Leczenie dożylnie nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia serca i naczyń

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

- ♦ wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc;
- ♦ kardiomiopatia, zwłaszcza jeśli jednocześnie występuje niewydolność 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 na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4-krotnie większej niż zalecana dawka dobową. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją dożylną

Podczas podawania worykonazolu w postaci dożylnej obserwowano reakcje związane z infuzją, głównie uderzenia gorąca i nudności. W zależności od nasilenia objawów, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych obserwowano niezbyt częste przypadki ciężkich reakcji dotyczących wątroby występujących w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami łącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby notowano 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 zwykle ustępowały po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Voriconazole Sandoz konieczne jest uważne kontrolowanie, czy nie występują objawy toksycznego działania na wątrobę. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza badanie aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia i co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Leczenie powinno trwać możliwie najkrócej, jeśli jednak jest kontynuowane na podstawie oceny korzyści i ryzyka (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, gdy parametry czynności wątroby nie zmieniają się.

Jeśli wartości wyników badań czynności wątroby zwiększają się znacząco, stosowanie produktu leczniczego Voriconazole Sandoz należy przerwać, chyba że ocena medyczna stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia dalsze leczenie.

Czynność wątroby należy kontrolować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Stosowanie worykonazolu wiązało się z występowaniem fototoksyczności (w tym takich zmian, jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne) i pseudoporfirii. Istnieje potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji skórnych i (lub) toksyczności skórnej podczas jednoczesnego stosowania leków fotouczulających (np. metotreksatu, itp.). Wszyscy pacjenci (również dzieci) powinni podczas leczenia produktem Voriconazole Sandoz unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne i stosować np. odzież chroniącą skórę oraz kremy z filrami o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. *sun protector factor*, SPF).

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

Przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) notowano u pacjentów, spośród których niektórzy zgłaszali wcześniej reakcje fototoksyczności. Jeśli wystąpią objawy fototoksyczności, należy zasięgnąć porady zespołu wielodyscyplinarnego, rozważyć przerwanie stosowania produktu Voriconazole Sandoz i zastosowanie innych leków przeciwgrzybiczych oraz skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli jednak leczenie worykonazolem jest kontynuowane, konieczna jest systematyczna i regularna kontrola dermatologiczna w celu umożliwienia wczesnego rozpoznania i leczenia zmian przedrakowych. W razie rozpoznania zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, stosowanie produktu Voriconazole Sandoz należy przerwać (patrz niżej „Długotrwałe leczenie”).

- Ciężkie skórne reakcje niepożądane

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

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym wżewnymi 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.

Długotrwałe leczenie

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub profilaktyka) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na worykonazol (patrz punkty 4.2 i 5.1). Podczas długotrwałego leczenia worykonazolem notowano wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów po przeszczepieniu narządów notowano niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej. Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości, a badania radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po uzyskaniu porady zespołu wielodyscyplinarnego należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Voriconazole Sandoz (patrz punkt 4.8).

Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

Notowano przedłużające się objawy 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 ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są z reguły jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i występują u nich zbieżne zaburzenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

Należy kontrolować, czy u pacjentów leczonych worykonazolem nie rozwijają się zaburzenia czynności nerek. Powinno to obejmować ocenę laboratoryjną, zwłaszcza oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

Podczas leczenia worykonazolem należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów, szczególnie dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki [np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT)]. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć kontrolowanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Stosowanie worykonazolu jest wskazane u dzieci w wieku 2 lat lub starszych.

U dzieci i młodzieży częściej obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Czynność wątroby należy kontrolować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być ograniczona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zaleca się podawanie worykonazolu dożylnie.

- Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym SCC)

U dzieci i młodzieży częstość reakcji fototoksycznych jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U 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 działań niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczność, ciężkie reakcje skórne, w tym fototoksyczność i rak kolczystokomórkowy skóry, ciężkie lub przedłużone zaburzenia widzenia oraz zapalenie okostnej), należy rozważyć przerwanie podawania worykonazolu i zastosowanie innych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ścisłe kontrolowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem (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 co 12 godzin, a dawkę 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 zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane

korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta uzasadnia stosowanie 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 umożliwiających zalecenie odpowiedniego dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)

Po jednoczesnym zastosowaniu metadonu z worykonazolem zwiększa się stężenie metadonu. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują reakcje niepożądane i objawy toksyczności związane z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe (substraty CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanylu), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem wydłuża się czterokrotnie oraz ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje zwiększenie średniej wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, może być konieczne zwiększenie częstości kontrolowania pacjenta w związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddychania).

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 kontrolowanie pacjenta w związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować takie działanie. Jeśli worykonazol jest stosowany po flukonazolu, zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują reakcje niepożądane związane z flukonazolem (patrz punkt 4.5).

Voriconazole Sandoz zawiera sól i betacyklodekstryny sulfobutyłowy eter sodowy.

Sól

Ten produkt leczniczy zawiera do 228,7 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 11,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Cyklodekstryny

Ten proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera cyklodekstryny (3400 mg cyklodekstryn w każdej fiołce co odpowiada 170 mg/mL po rekonstytucji w 20 mL, patrz punkty 2 i 6.1), które mogą wpływać na właściwości (takie jak toksyczność) substancji czynnej lub innych leków. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa cyklodekstryn należy wziąć pod uwagę podczas wprowadzania do obrotu i oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego. Jako że cyklodekstryny są wydalane przez nerki, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja cyklodekstryn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol hamuje aktywność enzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. Inhibitory lub induktory tych enzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia leków metabolizowanych przez enzymy CYP450, w szczególności leków 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. Jeśli występuje ryzyko zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez enzymy CYP3A4 (niektóre leki przeciwhistaminowe, chinidyna, cyzapryd, pimozyd i iwabradyna), jednoczesne stosowanie tych leków z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz poniżej oraz punkt 4.3).

Tabela interakcji

Interakcje między worykonazolem a innymi produktami leczniczymi zamieszczono w poniższej tabeli (używane skróty: 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), a powyżej (\uparrow). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC_τ, AUC_t i AUC_{0-∞} 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 z koniecznością zmiany dawkowania, interakcje z koniecznością kontrolowania parametrów klinicznych i (lub) biologicznych oraz interakcje bez istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna i iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i rzadko do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany mogą zmniejszyć znacząco stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]		

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Efawirenz 400 mg QD podawany razem z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD podawany razem z worykonazolem 400 mg BID*</p>	<p>Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg QD lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem wtedy, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy przywrócić dawkę początkową efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znaczaco zwiększać stężenie naloksegołu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. podawanych dożylnie BID lub dawkę doustną z 200 mg do 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi oraz kontrolowanie pod względem występowania działań niepożądanych ryfabutyny np. zapalenie błony naczyniowej</p>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		oka).
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} i AUC_{τ} ↔ 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.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Tolwaptan [substrat CYP3A]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	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.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących eliminować to działanie.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		Kontrolowanie pod względem występowania związków z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie wtedy, gdy worykonazol jest stosowany naprzemiennie po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C _{max} ↓ 49% Worykonazol AUC _τ ↓ 69% Fenytoina C _{max} ↑ 67% Fenytoina AUC _τ ↑ 81% W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID: Worykonazol C _{max} ↑ 34% Worykonazol AUC _τ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymującą dawkę dożylną worykonazolu zwiększy się do 5 mg/kg mc. BID lub dawkę doustną z 200 mg do 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 (w tym między innymi: aksytynib, bosutynib, kabozantynib, certynib, 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 i ścisłe monitorowanie kliniczne (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne pochodne kumaryny (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) [substraty	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było około 2-krotne. Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny	Zaleca się dokładne kontrolowanie czasu protrombinowego lub innych odpowiednich parametrów krzepnięcia oraz odpowiednią modyfikację dawki leków przeciwzakrzepowych.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
CYP2C9 i CYP3A4]	w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, stwarzając ryzyko nasilenia reakcji 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) Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 3,7-krotność. W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam C_{max} \uparrow 3,8-krotność midazolam $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 10,3-krotność Mimo że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i powodować wydłużenie działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Ewerolimus [również substrat P-gp] Cyklosporyna (u biorców przeszczepu nerki, w stanie stabilnym, otrzymujących przewlekłe cyklosporynę)	Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Syrolimus C_{max} \uparrow 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 11-krotnie Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu. Cyklosporyna C_{max} \uparrow 13% Cyklosporyna AUC_{τ} \uparrow 70%	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, zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	kontrolowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu stosowania worykonazolu stężenia cyklosporyny należy ściśle kontrolować i, w razie konieczności - zwiększyć jej dawkę.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle kontrolowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy ściśle kontrolować stężenia takrolimusu i w razie konieczności - zwiększyć jego dawkę.</u>
Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Może być konieczne częste kontrolowanie pod względem występowania 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 kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. 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 kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem NLPZ. Może być konieczne zmniejszenie dawki NLPZ.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2CJ9; substrat CYP2CJ9 i CYP3A4]</i>	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, będących 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* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2CJ9]</i> 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 kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe <i>[substraty CYP3A4]</i> Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Alfentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Fentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o budowie podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste kontrolowanie pacjentów pod względem występowania zapaści oddechowej oraz innych, związanych z opioidami, działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) <i>[substrat CYP3A4]</i>	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 statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) <i>[substraty CYP2C9]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
Alkaloidy barwinka (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	barwinka i prowadzić do neurotoksyczności.	
Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie badano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz inhibitory proteazy HIV mogą hamować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz może wystąpić konieczność modyfikacji dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie badano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że NNRTI mogą hamować metabolizm worykonazolu oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ocena wpływu efawirenu na worykonazol pozwala 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, zwiększa pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Bez konieczności zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Bez konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat]	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_{τ}	Bez konieczności zmiany dawki.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
UDP-glukuronylotransferazy]	↔	
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon C _{max} ↑ 11% Prednizolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Bez 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) [zwiększa pH w żołądku]	Worykonazol C _{max} i AUC _τ ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Flukloksacylina [induktor CYP450]	Zgłaszano przypadki znacznego zmniejszenia stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z flukloksacyliną, należy obserwować, czy worykonazol nie utracił skuteczności u pacjenta (np. monitorując terapeutyczne działanie leku); konieczne może być zwiększenie dawki worykonazolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voriconazole Sandoz u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane.

Produktu leczniczego Voriconazole Sandoz nie należy stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa nad ryzykiem dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia worykonazolem.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Voriconazole Sandoz.

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

Worykonazol wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przemijające i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne

widzenie, zmienioną (wzmocnioną) percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. Jeśli wystąpi którykolwiek 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 stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u dorosłych oparto na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) oraz dodatkowych 270 dorosłych uczestników badań dotyczących profilaktyki. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii oraz 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.

Ciężkość tych objawów niepożądanych była przeważnie niewielka do umiarkowanej. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zależności od wieku, rasy czy płci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych oraz ich częstości uzyskane u 1873 dorosłych uczestników badań dotyczących leczenia (1603) i profilaktyki (270), grupując je według klasyfikacji układów i narządów.

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Agranulocytoza ¹ , pancytopenia, leukopenia, małopłytkowość ² , niedokrwistość
Niezbyt często	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia
Rzadko	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Reakcja rzekomooanafilaktyczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry in situ lub choroba Bowena)*, **
Zaburzenia endokrynologiczne	

Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy
Rzadko	Nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Obrzęki obwodowe
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia*
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Drgawki, omdlenie, zawroty głowy, drżenie, parestezje, senność, hipertonia ³
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku
Rzadko	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia ⁶
Często	Krwotok do siatkówki
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa ⁸ , zaburzenia nerwu wzrokowego ⁷ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, podwójne widzenie, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Niedosłuch, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne
Zaburzenia serca	
Często	Arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Niezbyt często	Migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył
Rzadko	Zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Niewydolność oddechowa ⁹
Często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Często	Zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie dziąseł, niestrawność, zaparcie
Niezbyt często	Zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby ¹⁰
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, fototoksyczność**,
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona ⁸ , plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, wyprysk

Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa
Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów, zapalenie okostnej*,**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
Niezbyt często	Martwica kanalików nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze
Niezbyt często	Reakcje w miejscu wkłucia, choroba przypominająca grypę
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

* Działanie niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu worykonazolu do obrotu.

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

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyżja i parkinsonizm.

⁶ Patrz „Zaburzenia widzenia” w punkcie 4.8.

⁷ Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu worykonazolu 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 wargi i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych bardzo często występowały zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu (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 ciała szklстого i widzenie na żółto). Te zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się z podawaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia były zwykle lekkie, 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) dawkami.

Mechanizm działania jest nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w obrębie siatkówki. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników 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 i w pełni ustępowały po odstawieniu worykonazolu.

Po wprowadzeniu worykonazolu do obrotu zgłaszano zdarzenia niepożądane w postaci przedłużonych zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych bardzo często występowały reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem, ale dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasilona. 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).

Pacjenta, u którego wystąpi wysypka, należy dokładnie obserwować i w razie nasilania się zmian, przerwać stosowanie produktu Voriconazole Sandoz. Notowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem opisywano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry (w tym raka kolczystkomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena), ale nie ustalono mechanizmu jego rozwoju (patrz punkt 4.4).

Badania czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość zwiększenia aktywności aminotransferaz ponad trzykrotną wartość górnej granicy normy (niekoniecznie będącego przyczyną działań niepożądanych) po zastosowaniu worykonazolu zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce wyniosła u dorosłych 18,04% (319 na 1768 pacjentów), a u dzieci i młodzieży 25,8% (73 na 283 pacjentów). Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas leczenia albo bez konieczności modyfikacji dawki leku, albo po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku wyłącznie. Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z ciężkim działaniem toksycznym na wątrobę. Były to przypadki żółtaczk, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją

U zdrowych osób podczas podawania worykonazolu w postaci dożylniej występowały reakcje typu rzekomoanafilaktycznego, w tym uderzenia gorąca, gorączka, nasilone pocenie, tachykardia, odczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały natychmiast po rozpoczęciu infuzji (patrz także punkt 4.4).

Profilaktyka

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniano działanie worykonazolu i itraconazolu 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 działań niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itraconazol. Zgłoszone w trakcie leczenia działania niepożądane dotyczące wątroby były przyczyną trwałego odstawienia leku u 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych worykonazolem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano u 288 dzieci i młodzieży (169 w wieku od 2 do <12 lat i 119 w wieku od 12 do <18 lat), otrzymujących worykonazol w ramach badań klinicznych dotyczących zastosowania profilaktycznego (183) i leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu oceniano również u dodatkowych 158 pacjentów w wieku od 2 do <12 lat w ramach

programów z humanitarnym stosowaniem leku (ang. „compassionate use”). Ogólnie, profil działań niepożądanych worykonazolu u dzieci i młodzieży był podobny jak u dorosłych. W badaniach klinicznych odnotowano tendencje do częstszego niż u dorosłych występowania u dzieci i młodzieży zwiększenia aktywności aminotrasferaz zgłaszanych jako działania niepożądane (14,2% u dzieci i młodzieży wobec 5,3% u dorosłych). Z danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu z humanitarnym stosowaniem leku, 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), wysypka (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

Worykonazol usuwany jest metodą hemodializy z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, SBECD, jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min. W razie przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i SBECD z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu, kod ATC: J02AC03

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 występującą następnie utratą ergosteroli, zawartych w błonie komórkowej grzybów, i może warunkować przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że worykonazol działa bardziej wybiórczo na enzymy cytochromu P450 grzybów niż na różne układy enzymatyczne cytochromu P450 u 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 stwierdzono

dodatkowego związku między średnim, maksymalnym lub minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu a skutecznością leku i zależności tych nie oceniano w ramach badań dotyczących stosowania profilaktycznego.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały dodatni związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Nie badano modyfikacji dawki w badaniach dotyczących stosowania w profilaktyce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

In vitro worykonazol wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego. Działa silnie przeciwgrzybiczo na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym oporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Ponadto w warunkach *in vitro* worykonazol działa grzybobójczo na pojawiające się patogeny grzybicze, w tym takie jak *Scedosporium* czy *Fusarium*, o ograniczonej wrażliwości na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Wykazano skuteczność kliniczną definiowaną jako częściową lub całkowitą odpowiedź wobec szczepów *Aspergillus spp.* (w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*), *Candida spp.* (w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*), a także *Scedosporium spp.* (w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans*) oraz *Fusarium spp.*

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

W warunkach *in vitro* obserwowano działanie na wyodrębnione klinicznie szczepy *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* i *Histoplasma capsulatum*. Worykonazol w stężeniu od 0,05 do 2 µg/ml hamował wzrost większości szczepów.

In vitro wykazano działanie na następujące patogeny: *Curvularia spp.* i *Sporothrix spp.*, ale znaczenie kliniczne tego nie jest znane.

Wartości graniczne

W celu wyizolowania i identyfikacji drobnoustrojów chorobotwórczych należy przed rozpoczęciem leczenia pobrać materiał na posiew i do innych odpowiednich badań laboratoryjnych (serologicznych, histopatologicznych). Leczenie można rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników, ale z chwilą, gdy wyniki będą już dostępne, leczenie przeciwgrzybicze należy odpowiednio dostosować.

Do szczepów najczęściej wywołujących zakażenia u ludzi należą *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, dla których minimalne stężenia hamujące (MIC) worykonazolu są zwykle mniejsze niż 1 mg/l.

Jednak *in vitro* działanie worykonazolu na szczepy *Candida* nie jest jednorodne. Zwłaszcza w przypadku *C. glabrata* wartość MIC worykonazolu dla szczepów opornych na flukonazol jest proporcjonalnie większa niż dla wyizolowanych szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować dany gatunek *Candida*. Jeśli dostępne są testy wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, uzyskane wartości MIC można zinterpretować na podstawie kryteriów dla stężeń granicznych, ustalonych przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Wartości graniczne wg EUCAST

Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Wartości 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>	Niewystarczająca ilość dowodów (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 punkcie tym za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

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

W warunkach *in vitro* worykonazol działa grzybobójczo na szczepy *Aspergillus spp.* W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez 12 tygodni z powodu ostrej inwazyjnej aspergilozy, porównywano skuteczność worykonazolu i wydłużenie życia po jego zastosowaniu z amfoterycyną B w konwencjonalnej postaci. Worykonazol podawano dożylnie, przez pierwsze 24 godziny w dawce nasycającej 6 mg/kg mc. co

12 godzin, następnie w dawce podtrzymującej 4 mg/kg mc. co 12 godzin, podawanej przez minimum 7 dni. Po tym czasie postać leku można było zmienić na doustną (200 mg co 12 godzin). Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem w postaci dożylnej wynosiła 10 dni (zakres od 2 do 85 dni), zaś kontynuacji leczenia w postaci doustnej 76 dni (zakres od 2 do 232 dni).

Zadowolającą ogólną odpowiedź na leczenie (całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich notowanych przed rozpoczęciem leczenia objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z zakażeniem, w tym radiograficznych, bronchoskopowych) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu z 31% pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Wynoszący 84 dni wskaźnik przeżycia u pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie statystycznie większy niż u pacjentów leczonych lekiem porównawczym, a wykazana przewaga kliniczna i statystyczna dotyczyła zarówno długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i czasu do przerwania leczenia z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdziło wyniki z wcześniejszego, prospektywnego badania, w którym podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka dla złego rokowania, takimi jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i, szczególnie, zakażenia mózgu (wiązące się zwykle z niemal 100% śmiertelnością).

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

Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Spośród zakwalifikowanych do badania 370 pacjentów w wieku powyżej 12 lat bez neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, 248 było leczonych worykonazolem. U dziewięciu pacjentów z grupy otrzymującej worykonazol i pięciu z grupy otrzymującej amfoterycynę B, a następnie flukonazol, stwierdzono ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu trwania badania wynosiła w obu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie za zadowolającą odpowiedź [zgodnie z oceną nieposiadającego wiedzy o zastosowanym leczeniu komitetu opracowującego dane [ang. *Data Review Committee*, DRC] uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych po 12 tygodniach od zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, których stanu po tym czasie nie oceniano, uznano za niereagujących na zastosowane leczenie. W tej analizie odpowiedź na leczenie stwierdzono u 41% pacjentów obu badanych grup.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę DRC w odniesieniu do ostatniego możliwego do oszacowania punktu czasowego (ZT albo 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), korzystną odpowiedź na leczenie odnotowano u 65% pacjentów leczonych worykonazolem i u 71% pacjentów otrzymujących amfoterycynę B, a następnie flukonazol. Poniższa tabela przedstawia ocenę badacza w odniesieniu do wyników uzyskanych we wszystkich tych 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 z kandydemią, rozsianymi i innymi inwazyjnymi kandydozami), gdy wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza, zwłaszcza flukonazolem, była nieskuteczna. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, a u 9 częściową). W opornych na flukonazol

zakażeniach szczepami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3 z 3 pacjentów z zakażeniem *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6 z 8 pacjentów z zakażeniem *C. glabrata* (u 5 całkowitą, a u 1 częściową). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczoną liczbą danych dotyczących wrażliwości.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Wykazano skuteczność worykonazolu wobec następujących rzadkich grzybów chorobotwórczych:

Scedosporium spp.

Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem odnotowano u 16 z 28 pacjentów z zakażeniem *S. apiospermum* (u 6 całkowitą, a u 10 częściową) i u 2 z 7 pacjentów z zakażeniem *S. prolificans* (częściową). Ponadto korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 1 z 3 pacjentów z zakażeniem wywołanym przez więcej niż jeden drobnoustroj, w tym *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.

U 7 z 17 pacjentów leczenie worykonazolem było skuteczne (3 odpowiedzi całkowite, 4 częściowe). Spośród tych 7 pacjentów u 3 stwierdzono zakażenie oka, u 1 zatok, a u 3 zakażenie rozsiane. U 4 dodatkowych pacjentów z fuzariozą występowało zakażenie wywołane przez kilka drobnoustrojów. U dwóch z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów otrzymujących worykonazol w leczeniu wyżej wymienionych rzadkich zakażeń albo nie tolerowała wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego, albo nie reagowała na leczenie.

Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych - skuteczność u 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 oceniano działanie worykonazolu i itraconazolu w profilaktyce pierwotnej. Sukces zdefiniowano jako możliwość kontynuowania profilaktyki badanym lekiem 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. Do zmodyfikowanej grupy wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified intent-to-treat, MITT) zaliczono 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (ang. Acute Myeloid Leukemia, AML). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Profilaktyczne stosowanie badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 itraconazol. Mediana czasu trwania profilaktyki badanym lekiem w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itraconazolu.

Współczynniki sukcesu i inne drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w poniższej tabeli:

Punkty końcowe badania	Worykonazol N=224	Itrakonazol N=241	Różnice w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)	Wartość p
Sukces w dniu 180.*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sukces w dniu 100.	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Zakończono co najmniej 100 dni profilaktyki badanym lekiem	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	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390

grzybicze do dnia 180.				
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze do dnia 100.	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze 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 poniższych tabelach przedstawiono współczynnik wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania do dnia 180. oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania (sukces w dniu 180.) u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i u pacjentów poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu:

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

** Przy zastosowaniu marginesu 5% wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority).

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

Punkty końcowe badania	Worykonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Różnice 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

** Przy zastosowaniu marginesu 5% wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority).

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

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

Działanie worykonazolu w profilaktyce wtórnej oceniano w otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był współczynnik występowania potwierdzonego i prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w pierwszym roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania profilaktyki badanym lekiem w grupie MITT wynosiła 95,5 dnia. W pierwszym roku po przeszczepieniu

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

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 705 pacjentów otrzymywało worykonazol dłużej niż przez 12 tygodni, a 164 pacjentów przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Pięćdziesięciu trzech pacjentów pediatrycznych 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, rozpoznaną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą (ang. invasive aspergillosis, IA), spośród których 14 pacjentów miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizie aktywności MITT. Do drugiego badania włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, włącznie z kandydemią (ang. invasive candidiasis incl. candidaemia, ICC) i kandydozą przełyku (ang. esophageal candidiasis, EC), wymagających leczenia pierwszego rzutu lub terapii ratunkowej, z których 17 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie skuteczności MITT. U pacjentów z IA ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9 z 14 pacjentów), przy czym u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat było to 40% (2 z 5 pacjentów), a u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat 77,8% (7 z 9). U pacjentów z ICC ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii ang. end of treatment, EOT wyniósł 85,7% (6 z 7 pacjentów), a dla pacjentów z EC wyniósł 70% (7 z 10 pacjentów). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla obu grup (ICC i EC łącznie) wyniósł 88,9% (8 z 9 pacjentów) u dzieci w wieku od 2 do <12 lat i 62,5% (5 z 8 pacjentów) u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat.

Badania kliniczne oceniające wpływ na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie skrzyżowane z zastosowaniem pojedynczej dawki, w celu oceny wpływu trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Skorygowane względem placebo średnie maksymalne wydłużenie odstępu QTc wobec wartości początkowej 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. U żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QTc wobec wartości początkowej nie wyniosło ≥ 60 ms. U żadnego też wydłużenie odstępu QTc nie przekroczyło istotnego klinicznie progu 500 ms.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w szczególnych grupach i u pacjentów. Podczas doustnego podawania worykonazolu w dawce 200 mg lub 300 mg dwa razy na dobę przez 14 dni pacjentom z ryzykiem aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego lub układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (szybkie i całkowite wchłanianie, kumulacja i nieliniowa farmakokinetyka) odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym obserwowanym u osób zdrowych.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa ze względu na wysycanie się jego metabolizmu. Zwiększanie dawki powoduje większe niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Oszacowano, że zwiększenie dawki doustnej z 200 mg dwa razy na dobę do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do średnio 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji (AUC_τ). Po doustnym podaniu dawki podtrzymującej 200 mg (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg) ekspozycja na worykonazol jest zbliżona do ekspozycji po dożylnym podaniu worykonazolu w dawce 3 mg/kg mc., zaś po doustnym podaniu dawki podtrzymującej 300 mg (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg) była zbliżona do ekspozycji po dożylnym podaniu worykonazolu w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu dożylnych lub doustnych dawek nasycających według zalecanych schematów, stężenia w osoczu zbliżone do występujących w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 24 godzin. Bez dawki

nasycającej kumulacja worykonazolu następuje podczas wielokrotnego podawania dwa razy na dobę, a stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się u większości osób przed upływem 6 dni.

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) uzyskuje po 1-2 godzinach od podania. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Wielokrotne podawanie worykonazolu z posiłkami z dużą zawartością tłuszczu powoduje, że wartości C_{\max} i AUC_{τ} zmniejszają się odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

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

We wszystkich próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego pobranych od ośmiu pacjentów otrzymujących worykonazol w ramach programu leku ostatniej szansy, stwierdzono wykrywalne stężenia worykonazolu.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że worykonazol jest metabolizowany w wątrobie przez enzymy CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 układu cytochromu P450.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest duża.

Badania *in vivo* wskazują na znaczący udział enzymu CYP2C19 w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Np. można zakładać, że 15-20% populacji azjatyckiej to osoby wolno metabolizujące worykonazol. W populacji rasy kaukaskiej i czarnej odsetek osób wolno metabolizujących wynosi 3-5%. Badania przeprowadzone u zdrowych osób rasy kaukaskiej i u Japończyków wykazały, że u osób wolno metabolizujących narażenie na worykonazol (AUC_{τ}) jest średnio 4-krotnie większe niż u homozygotycznych, szybko metabolizujących osób tych ras. U heterozygotycznych osób o szybkim metabolizmie narażenie na worykonazol jest dwukrotnie większe niż u szybko metabolizujących osób homozygotycznych.

Głównym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Ma on tylko nieznaczące działanie przeciwwgrzybicze i nie ma znaczenia dla ogólnej skuteczności worykonazolu.

Wydalenie

Worykonazol jest eliminowany drogą metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% podanego leku wydalą się w postaci niezmienionej w moczu.

Po wielokrotnym podawaniu znakowanego worykonazolu w moczu stwierdza się około 80% (podanie dożylnie) i 83% radioaktywności (podanie doustne). Większość (>94%) całkowitej radioaktywności wydalana jest w ciągu pierwszych 96 godzin, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

Okres półtrwania worykonazolu w fazie eliminacji zależy od dawki i po podaniu doustnym 200 mg wynosi około 6 godzin. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę końcowy okres półtrwania nie jest przydatny w przewidywaniu kumulacji lub eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

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

W programie klinicznym nie modyfikowano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa stosowania i stężenia worykonazolu w osoczu kobiet i mężczyzn były podobne. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania ze względu na płeć.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek doustnych wartości C_{\max} i AUC_{τ} u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 65 lat) były większe odpowiednio o 61% i 86% niż u zdrowych młodych mężczyzn (18-45 lat). Nie obserwowano istotnych różnic wartości C_{\max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i zdrowych młodych kobiet (18-45 lat).

W badaniach dotyczących terapii nie modyfikowano dawkowania ze względu na wiek. Zaobserwowano związek między stężeniem leku w osoczu a wiekiem. Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów młodych i w podeszłym wieku był podobny, dlatego modyfikacja dawkowania u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Zalecane dawki u dzieci i młodzieży ustalono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej łącznych danych od pacjentów z niedoborem odporności uzyskano od 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat oraz 26-osobowej grupy młodzieży w wieku od 12 do <17 lat. W 3 badaniach farmakokinetycznych z udziałem dzieci i młodzieży oceniano wielokrotnie stosowane dawki dożylne (3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg mc. podawanych dwa razy na dobę) i wielokrotnie stosowane dawki doustne (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) wynoszące 4 i 6 mg/kg mc. oraz 200 mg podawanych dwa razy na dobę. W jednym badaniu farmakokinetycznym z udziałem młodzieży oceniano worykonazol podawany w dożylnej dawce nasycającej 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie w dawce dożylnej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę i w dawce doustnej (tabletki) 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży obserwowano większą zmienność osobniczą niż u osób dorosłych.

Porównanie danych farmakokinetycznych uzyskanych w populacji dzieci i młodzieży i u pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci po podaniu dożylnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc. była porównywalna z ekspozycją u dorosłych po podaniu dożylnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywana całkowita ekspozycja u dzieci po podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do notowanej u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Przewidywana całkowita ekspozycja u dzieci po podawaniu podtrzymującej dawki doustnej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna z ekspozycją u dorosłych po podawaniu doustnym 200 mg dwa razy na dobę. Ekspozycja na worykonazol po podaniu dożylnej dawki 8 mg/kg mc. jest około dwukrotnie większa niż po podaniu doustnej dawki 9 mg/kg mc.

Większe dożylne dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych wynikają ze zwiększonej zdolności eliminacji leku u dzieci i młodzieży na skutek większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednak biodostępność po podaniu doustnym może być mniejsza u dzieci z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim wypadku worykonazol należy podawać dożylnie.

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna z ekspozycją u dorosłych otrzymujących dawki według takiego samego schematu. Jednak u niektórych młodszych pacjentów z grupy młodzieży o małej masie ciała obserwowano mniejszą niż u dorosłych ekspozycję na worykonazol. Prawdopodobnie metabolizm worykonazolu u tych pacjentów jest bardziej zbliżony do metabolizmu u dzieci niż u młodzieży i (lub) dorosłych. Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej młodzieży w wieku od 12 do 14 lat, z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $>2,5$ mg/dl) występuje kumulacja substancji pomocniczej leku - soli sodowej eteru

sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny, SBECD. Zalecenia dotyczące dawkowania i kontrolowania opisane są w punktach 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 200 mg wartość AUC była o 233% większa u pacjentów z lekką do umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie worykonazolu z białkami osocza.

W badaniu z wielokrotnym zastosowaniem dawki doustnej wartość AUC_τ u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę i u osób z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę była podobna. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). Patrz punkty 4.2 i 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że docelowym narządem dla worykonazolu jest wątroba. Tak jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, hepatotoksyczność notowano przy stężeniu worykonazolu w osoczu podobnym do uzyskiwanego 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 teratogenne działanie worykonazolu u szczurów i embriotoksyczne działanie u królików przy ekspozycji układowej zbliżonej do ekspozycji u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W badaniach wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów, worykonazol wydłużał czas trwania ciąży oraz porodu i powodował dystocję, a w konsekwencji zwiększoną śmiertelność matek i zmniejszone przeżycie młodych w okresie okołoporodowym, przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Wpływ na przebieg porodu zależy prawdopodobnie od mechanizmów swoistych dla gatunku, w tym od zmniejszenia stężenia estradiolu. Jest to zgodne z obserwacjami podczas stosowania innych azolowych leków przeciwgrzybiczych. Worykonazol nie zaburzał płodności samców i samic szczura przy ekspozycji podobnej do notowanej u ludzi po podaniu w dawkach terapeutycznych.

Niekliniczne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, dotyczące substancji pomocniczej leku SBECD wskazują, że głównym jej działaniem była wakuolizacja nabłonka dróg moczowych i aktywacja makrofagów w wątrobie i płucach. Ze względu na dodatni wynik testu maksymalizacji na świnkach morskich (ang. *guinea pig maximisation test*, GPMT), należy mieć na uwadze, że postać dożylna leku może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Standardowe badania genotoksyczności i wpływu SBECD na reprodukcję nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości SBECD. Wykazano, że zanieczyszczenie zawarte w SBECD jest mutagennym związkiem alkilującym o dowiedzionym działaniem rakotwórczym u gryzoni. Należy je uznać za substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. Wobec powyższych danych, leczenie worykonazolem w postaci dożylnej nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Betacyklodekstryny sulfobutyłowy eter sodowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Voriconazole Sandoz nie wolno podawać razem z innymi lekami w infuzji przez

tę samą linię infuzyjną lub dostęp dożylny. Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Voriconazole Sandoz, dostęp dożylny może być wykorzystany do podania innych dożylnych produktów leczniczych.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe infuzje stężonych roztworów elektrolitów

Przed rozpoczęciem leczenia vorikonazolem należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu Voriconazole Sandoz nie wolno podawać jednocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym ani z krótkotrwałą infuzją stężonego roztworu elektrolitów, nawet jeśli podawane są przez dwie oddzielne linie infuzyjne.

Całkowite żywienie pozajelitowe

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

Tego produktu leczniczego nie mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Roztwór po odtworzeniu

Wykazano, że odtworzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Roztwór do infuzji po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny w temperaturze od 20°C do 30°C.

Ze względów mikrobiologicznych przygotowany roztwór należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania prawidłowo nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (lodówka), chyba że odtworzenie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I pojemności 25 ml, zamknięte gumowym korkiem i zamknięciem typu flip-off z plastikowym dyskiem, i umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1, 5, 10 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

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

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

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Sandoz 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu Voriconazole Sandoz (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)	-	-

Odtworzony roztwór można rozcieńczyć, stosując:

0,9% (9 mg/ml) roztwór sodu chlorku do infuzji

mleczanowy roztwór Ringera do infuzji

5% roztwór glukozy i mleczanowy roztwór Ringera do infuzji

5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór sodu chlorku do infuzji

5% roztwór glukozy do infuzji

5% roztwór glukozy w 20 mEq roztworze potasu chlorku do infuzji

0,45% roztwór do sodu chlorku infuzji
5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór sodu chlorku do infuzji

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21877

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.01.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.07.2024 r.