

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane

VFEND 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 lub 200 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

VFEND 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 63,42 mg laktozy jednowodnej.

VFEND 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 253,675 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

VFEND 50 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR50” na drugiej stronie (tabletki).

VFEND 200 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, tabletki o kształcie kapsułki z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR200” na drugiej stronie (tabletki).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

VFEND jest również dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawki (dorośli)

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu VFEND, patrz niżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

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

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci i młodzieży. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do < 12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyiny. Jednak jeśli stosowanie ich jednocześnie jest bezwzględnie konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma więc potrzeby dostosowania doustnego dawkowania u pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletki powlekane VFEND powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

- Terfenadyna
- Astemizol
- Cyzapryd
- Pimozyd
- Lurazydon
- Chinidyna
- Iwabradyna
- Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina)
- Syrolimus
- Naloksegol
- Tolwaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Woklosporyna
- Wenetoklaks: Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane na początku stosowania oraz w fazie dostosowania.

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

- Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami np. fenobarbitem lub zielem dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Efawirenz:
Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek efawirenu patrz punkt 4.4.
- Rytonawir:
Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

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

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym VFEND związane było z występowaniem fototoksyczności, w tym reakcji, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfiria. Istnieje potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji

skórnych i (lub) toksyczności skórnej podczas jednoczesnego stosowania leków fotouczulających (np. metotreksatu, itp.). Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym VFEND.

- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)
Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem VFEND i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem VFEND jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego VFEND (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).
- Ciężkie niepożądane reakcje skórne
U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym VFEND należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

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

Leczenie długotrwałe

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na VFEND (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej zaobserwowano u pacjentów po przeszczepieniach. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból

kości oraz wyniki radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po uzyskaniu porady wielodyscyplinarnej, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem VFEND (patrz punkt 4.8).

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Monitorowanie czynności trzustki

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu

powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC_t worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID”, trzy razy na dobę „TID”, częstość nieokreślona „ND”) i uszeregowane według grup terapeutycznych. Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (przy 90% przedziale ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC_t , $AUC_0-\infty$ i AUC_{0-12h} przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

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

Leki przeciwbakteryjne		
Flukloksacylina [induktor CYP450]	Zgłaszano znaczne zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i flukloksacyliny, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnej utraty skuteczności worykonazolu (np. poprzez terapeutyczne monitorowanie leku); może być konieczne zwiększenie dawki worykonazolu.
Antybiotyki makrolidowe Azytromycyna (500 mg QD) Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nie wiadomo, jaki wpływ worykonazol wywiera na erytromycynę lub azytromycynę.	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 350 mg BID)* 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 350 mg doustnie BID (ze 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie pełnej morfologii krwi i monitorowanie działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwnowotworowe		
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol prawdopodobnie będzie zwiększał stężenie glasdegibu w osoczu, jak również ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się monitorowanie pacjenta poprzez częste wykonywanie EKG (patrz punkt 4.4).
Tretynoina [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.

Inhibitory kinazy tyrozynowej (w tym między innymi: aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dasatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie inhibitorów kinazy tyrozynowej metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i ścisłą obserwację kliniczną (patrz punkt 4.4).
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane na początku leczenia i w fazie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Podczas stałego dobowego dawkowania konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu; zaleca się ściśle monitorowanie pacjenta pod kątem objawów toksyczności.
Alkaloidy barwinka różyczkowego (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka różyczkowego w osoczu, powodując neurotoksyczność.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka różyczkowego.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg stosowana jednocześnie z worykonazolem w dawce 300 mg BID) [substrat CYP2C9]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było w przybliżeniu dwukrotne.	Zaleca się ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub przeprowadzanie innych odpowiednich badań krzepliwości krwi i, w razie potrzeby, dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Inne kumaryny stosowane doustnie (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie kumaryn w osoczu, co może powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany mogą znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 400 mg doustnie BID (od 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwcukrzycowe		
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [substraty CYP2C9]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie pochodnych sulfonilomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które eliminowałyby to działanie. Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i>.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Terfenadyna [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie terfenadyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i>.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV		
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym VFEND.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, zapalenie skóry fototoksyczne**	zespół Stevensa-Johnsona ⁸ , plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁸ , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów, zapalenie okostnej*, **		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwimocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyzja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

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

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

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

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

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

Reakcje skórne

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

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym VFEND powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

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

Testy czynności wątroby

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

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

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

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J02A C03.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano działanie na następujące patogeny: szczepy *Curvularia* i *Sporothrix*, ale

znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Stężenia graniczne

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

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

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

EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	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 tym punkcie za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

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

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

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

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

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

otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

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

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi

układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku, obserwowanymi u osób zdrowych.

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Eliminacja

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

Stosując znakowany worykonazol stwierdzono, że około 80% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu po wielokrotnym podaniu dożylnym i 83% po wielokrotnym podaniu doustnym. Większość

(>94%) całkowitej radioaktywności jest wydalana w ciągu pierwszych 96 godzin, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą doustną dawką leku (200 mg) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i łagodnymi (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny < 20 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka worykonazolu nie była znamienne zmieniona w wyniku tych zaburzeń. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów o różnie nasilonych zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Glicerolu trójoctan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.
Blistry PVC / Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VFEND 50 mg tabletki powlekane
EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg tabletki powlekane

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2012

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 221 mg sodu.

Każda fiolka zawiera 3200 mg cyklodekstryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji: biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawki (dorośli)

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

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu VFEND, patrz niżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

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

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

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

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

VFEND wymaga rozpuszczenia oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylnej. Nie należy podawać jako bolus.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

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

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

- Terfenadyna
- Astemizol
- Cyzapryd
- Pimozyd
- Lurazydon
- Chinidyna
- Iwabradyna
- Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina)
- Syrolimus
- Naloksegol
- Tolwaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Woklosporyna
- Wenetoklaks: Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane na początku stosowania oraz w fazie dostosowania.

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

- Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami np. fenobarbitem lub zielem dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Efawirenz:
Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek efawirenz patrz punkt 4.4.
- Rytonawir:
Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Czas trwania terapii

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne

przyjmowanie produktów leczniczych mogących być przyczyną wystąpienia takich zaburzeń. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca:

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

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

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

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

preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym VFEND.

- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)
Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem VFEND i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem VFEND jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego VFEND (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).
- Ciężkie niepożądane reakcje skórne
U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym VFEND należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

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

Leczenie długotrwałe

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na VFEND (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

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

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Monitorowanie czynności trzustki

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

Dzieci i młodzież

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

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

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 221 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 11% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych.

Cyklodekstryny

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera cyklodekstryny (3200 mg cyklodekstryny w każdej fiolece, co odpowiada 160 mg/ml po rozpuszczeniu w 20 ml, patrz punkty 2 oraz 6.1), które mogą wpływać na właściwości (takie jak toksyczność) substancji czynnej lub innych leków. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa cyklodekstryny 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 cyklodekstryny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

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

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

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

Leki przeciwcukrzycowe		
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [substraty CYP2C9]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie pochodnych sulfonilomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które eliminowałyby to działanie. Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Terfenadyna [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie terfenadyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV		
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]		
Duża dawka (400 mg BID)	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg i więcej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg BID), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu.

Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID* Efawirenz 300 mg QD, podawany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	Efawirenz C _{max} ↑ 38% Efawirenz AUC _τ ↑ 44% Worykonazol C _{max} ↓ 61% Worykonazol AUC _τ ↓ 77% W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz C _{max} ↔ Efawirenz AUC _τ ↑ 17% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C _{max} ↑ 23% Worykonazol AUC _τ ↓ 7%	Stosowanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawireny zmniejszona do 300 mg QD. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem należy powrócić do wyjściowego dawkowania efawireny (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. <i>non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>) (w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* [substraty i inhibitory CYP3A4 lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ustalenia dotyczące wpływu efawireny na worykonazol sugerują, że NNRTI może indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Leki przeciwpsychotyczne		
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Pimozyd [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Leki przeciwwirusowe		
Letemowir [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.
Benzodiazepiny		
[substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg mc., i.v.) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krotnie W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam $C_{\max}$ ↑ 3,8-krotnie Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krotnie Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych		
Iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Potencjatory mukowiscydowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa		
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, co stwarza ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Pochodne sporyszu		
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do ergotyzmu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego		
Cyzapryd [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkty ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (stosowane jednocześnie z worykonazolem w pojedynczej dawce 400 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Worykonazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki immunosupresyjne		
[substraty CYP3A4]		
Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)	Cyklosporyna C _{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC _τ ↑ 70%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, zmniejszyć dawkę cyklosporyny o połowę, po czym monitorować jej stężenie w osoczu. Zwiększone stężenie cyklosporyny jest związane z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie cyklosporyny musi być uważnie monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Ewerolimus [również substrat P-gp]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Syrolimus C _{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus AUC _{0-∞} ↑ 11-krotnie	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus C _{max} ↑ 117% Takrolimus AUC _t ↑ 221%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących takrolimus, zmniejszyć do jednej trzeciej dawkę takrolimusu i uważnie monitorować jego stężenie. Zwiększone stężenie takrolimusu jest związane z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie takrolimusu musi być uważnie monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Woklosporyna	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie woklosporyny w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy $C_{\max} \leftrightarrow$ Kwas mykofenolowy $AUC_t \leftrightarrow$	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Leki obniżające stężenie lipidów / inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Statyny (np. lowastatyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol prawdopodobnie zwiększa w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.
Niesteroidowi selektywni antagoniści receptora mineralokortykoidowego		
Finerenon [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie finerenonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Eplerenon [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie eplerenonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)		
[substraty CYP2C9] Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	 S-ibuprofen $C_{\max} \uparrow 20\%$ S-ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$ Diklofenak $C_{\max} \uparrow 114\%$ Diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$	Zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych i toksyczności związanych ze stosowaniem NLPZ. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki NLPZ.
Opioidy		
Opiaty długo działające [substraty CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Oksykodon $C_{\max} \uparrow 1,7$ -krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty} \uparrow 3,6$ -krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opiatów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może zaistnieć konieczność częstego monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.
Metadon (32–100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (aktywny) $C_{\max} \uparrow 31\%$ R-metadon (aktywny) $AUC_{\tau} \uparrow 47\%$ S-metadon $C_{\max} \uparrow 65\%$ S-metadon $AUC_{\tau} \uparrow 103\%$	Zaleca się częste monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QTc, i toksyczności związanych ze stosowaniem metadonu. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki metadonu.

Opiaty krótko działające [substraty CYP3A4] Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. w skojarzeniu z naloksonem) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Alfentanyl AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opiatów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanylu). Zaleca się rozszerzone i częste monitorowanie pod kątem depresji oddechowej i innych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.
Antagoniści receptorów opioidowych		
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Doustne środki antykoncepcyjne		
Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretysteron / etynyloestradiol (1 mg / 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_τ ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_τ ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_τ ↑ 46%	Oprócz monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu zaleca się również monitorowanie pod kątem niepożądanych działań doustnych środków antykoncepcyjnych.
Steroidy		
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon AUC_{0-∞} ↑ 34%	Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budezonidem, i kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po zaprzestaniu stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4).
Antagoniści receptora wazopresyny		
Tolwaptan [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym VFEND.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, zapalenie skóry fototoksyczne**	zespół Stevensa-Johnsona ⁸ , plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁸ , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów, zapalenie okostnej*, **		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwimocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyżja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

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

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

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

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

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

Reakcje skórne

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

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym VFEND powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rógowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

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

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz > 3 x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak

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

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirenssem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej (SBECD) jest hemodializowana z klirenssem 55 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i SBECD z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J02A C03.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często z całkowitą albo z częściową odpowiedzią na leczenie) należały pojedyncze przypadki zakażeń szczepami *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus*

coronatus, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, różnymi gatunkami *Penicilium*, w tym *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a także różnymi gatunkami *Trichosporon*, w tym *T. beigelli*.

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

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

Stężenia graniczne

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

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

Jednakże aktywność *in vitro* worykonazolu przeciw poszczególnym gatunkom *Candida* nie jest jednakowa.

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

EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	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. <i>Susceptible/Intermediate</i>) 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 odporne. 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 tym punkcie za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

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

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

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

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

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

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

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

Pięćdziesięcioro troje dzieci w wieku od 2 do < 18 lat leczono worykonazolem w ramach dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wielośrodkowych badań klinicznych. Do jednego badania włączono 31 pacjentów z możliwą, prawdopodobną lub rozpoznaną inwazyjną aspergilozą (IA, ang. *invasive aspergillosis*), spośród których 14 pacjentów miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. Do drugiego badania włączono

22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym kandydemią (ICC, ang. *invasive candidiasis incl. candidaemia*) i kandydozą przełyku (EC, ang. *esophageal candidiasis*), wymagających leczenia pierwszego rzutu lub terapii ratunkowej, spośród których 17 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. U pacjentów z IA odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9/14), przy czym było to 40% (2/5) u pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat oraz 77,8% (7/9) u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. U pacjentów z ICC odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii (EOT, ang. *End of treatment*) wyniósł 85,7% (6/7) a dla pacjentów z EC było to 70% (7/10). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla obu grup (ICC i EC łącznie) wyniósł 88,9% (8/9) u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat i 62,5% (5/8) u dzieci w wieku od 12 do < 18 lat.

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Przedkliniczne dane dotyczące SBECD (substancji pomocniczej dożylniej postaci leku) wskazują, że głównym jej działaniem, ujawnionym w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, była wakuolizacja nabłonka dróg moczowych i aktywacja makrofagów w wątrobie i płucach. Ze względu na pozytywny wynik testu maksymalizacji na świnkach morskich (ang. *guinea pig maximisation test - GPMT*), lekarze powinni zdawać sobie sprawę, że postać dożylna leku może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Standardowe badania genotoksyczności oraz wpływu SBECD na reprodukcję nie wykazały zagrożenia dla ludzi. Badania rakotwórczości SBECD nie zostały przeprowadzone. Wykazano natomiast, że znajdujące się w SBECD zanieczyszczenie jest mutagennym środkiem alkilującym o udowodnionym działaniu rakotwórczym u gryzoni. Zanieczyszczenie to należy uznać za substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. W świetle powyższych danych przyjmuje się, że okres leczenia postacią dożylną nie powinien przekraczać 6 miesięcy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

Całkowite żywienie pozajelitowe:

Podczas stosowania produktu leczniczego VFEND nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (TPN), ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego VFEND.

Do rozcieńczania produktu leczniczego VFEND nie wolno stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania fiolek niepoddanych rozpuszczeniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem oraz zabezpieczona aluminiowym kapsłem z plastikową osłonką.

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

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

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

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

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

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

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

Wymagane objętości koncentratu VFEND 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu VFEND (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)	-	-

Dodatkowe informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego znajdują się na końcu Ulotki dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2012

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rozcieńczeniu proszku wodą, 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg worykonazolu.

Każda butelka zawiera 3 g worykonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiesiny zawiera 0,54 g sacharozy.

Każdy ml zawiesiny zawiera 2,40 mg benzoesu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub zbliżony do białego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

VFEND jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg oraz proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg.

Leczenie

Dorośli

Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej dożylnie lub

doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%, patrz punkt 5.2), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

	Dożylnie	Zawiesina doustna	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin	10 ml (400 mg) co 12 godzin	5 ml (200 mg) co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	5 ml (200 mg) dwa razy na dobę	2,5 ml (100 mg) dwa razy na dobę

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawki (dorośli)

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, można zwiększyć doustną dawkę podtrzymującą do 7,5 ml (300 mg) dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg dawka doustna może być zwiększona do 3,75 ml (150 mg) dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia zwiększoną dawką, dawkę doustną należy zmniejszać stopniowo o 1,25 ml (50 mg) aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 5 ml (200 mg) dwa razy na dobę [lub 2,5 ml (100 mg) dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg].

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu VFEND, patrz niżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

	Dożylnie	Zawiesina doustna
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,225 ml/kg mc. (9 mg/kg mc.) dwa razy na dobę [maksymalna dawka 8,75 ml (350 mg) dwa razy na dobę]

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

Zaleca się rozpoczęcie terapii drogą dożylną. Schemat dawkowania doustnego należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej

populacji dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci i młodzieży. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do < 12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

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

Worykonazol powinien być dawkomany jak u dorosłych.

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

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększać stopniowo o 0,025 ml/kg mc. (1 mg/kg mc.) [lub stopniowo o 1,25 ml (50 mg) w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 8,75 ml (350 mg)]. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 0,025 ml/kg mc. (1 mg/kg mc.) [lub stopniowo o 1,25 ml (50 mg) w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 8,75 ml (350 mg)].

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 5 ml (200 mg) do 10 ml (400 mg), dwa razy

na dobę [z 2,5 ml (100 mg) do 5 ml (200 mg) doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg], patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyiny. Jednak jeśli stosowanie ich jednocześnie jest bezwzględnie konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 5 ml (200 mg) do 8,75 ml (350 mg), dwa razy na dobę [z 2,5 ml (100 mg) do 5 ml (200 mg) doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg], patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być stosowany jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 10 ml (400 mg) podawanych co 12 godzin, a dawka efawirenu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma więc potrzeby dostosowania doustnego dawkowania u pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

VFEND w postaci zawiesiny doustnej powinien być przyjmowany co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

- Terfenadyna
- Astemizol
- Cyzapryd
- Pimozyd
- Lurazydon
- Chinidyna
- Iwabradyna
- Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina)
- Syrolimus
- Naloksegol
- Tolwaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Woklosporyna
- Wenetoklaks: Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane na początku stosowania oraz w fazie dostosowania.

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

- Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami np. fenobarbitem lub zielem dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Efawirenz:
Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek efawirenz patrz punkt 4.4.
- Rytonawir:
Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

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

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność
Dodatkowo leczenie produktem leczniczym VFEND związane było z występowaniem fototoksyczności, w tym reakcji, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfiria. Istnieje potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji skórnych i (lub) toksyczności skórnej podczas jednoczesnego stosowania leków fotouczulających (np. metotreksatu, itp.). Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym VFEND.
- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)
Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem VFEND i zastosowanie alternatywnych leków przeciwrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem VFEND jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia

zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego VFEND (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Ciężkie niepożądane reakcje skórne

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

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

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

Leczenie długotrwałe

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na VFEND (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

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

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Monitorowanie czynności trzustki

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

Dzieci i młodzież

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

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

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ścisłe monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny

(np. zapalenie naczyń i naczyń). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Substancje pomocnicze

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera 0,54 g sacharozy na 1 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy może wpływać szkodliwie na zęby.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 ml zawiesiny. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

Produkt leczniczy	Zmiany średniej geometrycznej wskutek interakcji (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki zobojętniające sok żołądkowy		
Cymetydyna (400 mg BID) [nieswoisty inhibitor CYP450; zwiększa pH soku żołądkowego]	Worykonazol $C_{\max}$ $\uparrow$ 18% Worykonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol $C_{\max}$ $\uparrow$ 116% Omeprazol AUC_{τ} $\uparrow$ 280% Worykonazol $C_{\max}$ $\uparrow$ 15% Worykonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 41% Worykonazol może również hamować działanie innych inhibitorów pompy protonowej będących substratami CYP2C19, co może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Nie zaleca się dostosowywania dawki worykonazolu. Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów przyjmujących już omeprazol w dawkach 40 mg lub większych, zmniejszyć dawkę omeprazolu o połowę.

Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH soku żołądkowego]	Worykonazol $C_{\max}$ i AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Leki przeciwwarjacyjne		
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna $C_{\max}$ ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Chinidyna [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie chinidyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwbakteryjne		
Flukloksacylina [induktor CYP450]	Zgłaszano znaczne zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i flukloksacyliny, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnej utraty skuteczności worykonazolu (np. poprzez terapeutyczne monitorowanie leku); może być konieczne zwiększenie dawki worykonazolu.
Antybiotyki makrolidowe Azytromycyna (500 mg QD) Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Worykonazol $C_{\max}$ i AUC_{τ} ↔ Worykonazol $C_{\max}$ i AUC_{τ} ↔ Nie wiadomo, jaki wpływ worykonazol wywiera na erytromycynę lub azytromycynę.	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 350 mg BID)* 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{\max}$ ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol $C_{\max}$ ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna $C_{\max}$ ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol $C_{\max}$ ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 350 mg doustnie BID (ze 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie pełnej morfologii krwi i monitorowanie działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol $C_{\max}$ ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Leki przeciwnowotworowe		
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol prawdopodobnie będzie zwiększał stężenie glasdegibu w osoczu, jak również ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się monitorowanie pacjenta poprzez częste wykonywanie EKG (patrz punkt 4.4).
Tretynoina [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Inhibitory kinazy tyrozynowej (w tym między innymi: aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dasatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie inhibitorów kinazy tyrozynowej metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i ścisłą obserwację kliniczną (patrz punkt 4.4).
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane na początku leczenia i w fazie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Podczas stałego dobowego dawkowania konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu; zaleca się ścisłe monitorowanie pacjenta pod kątem objawów toksyczności.
Alkaloidy barwinka różyczkowego (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka różyczkowego w osoczu, powodując neurotoksyczność.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka różyczkowego.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg stosowana jednocześnie z worykonazolem w dawce 300 mg BID) [substrat CYP2C9]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było w przybliżeniu dwukrotne.	Zaleca się ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub przeprowadzanie innych odpowiednich badań krzepliwości krwi i, w razie potrzeby, dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Inne kumaryny stosowane doustnie (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie kumaryn w osoczu, co może powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	

Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany mogą znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC $_{\tau}$ ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC $_{\tau}$ ↑ 81% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC $_{\tau}$ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 400 mg doustnie BID (od 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwcukrzycowe		
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [substraty CYP2C9]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie pochodnych sulfonilomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC $_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC $_{\tau}$ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawek i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które eliminowałyby to działanie. Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Terfenadyna [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie terfenadyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV		
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]		
Duża dawka (400 mg BID)	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg i więcej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg BID), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu.
Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]		
Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%	Stosowanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu zmniejszona do 300 mg QD. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem należy powrócić do wyjściowego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. <i>non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>) (w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* [substraty i inhibitory CYP3A4 lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ustalenia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol sugerują, że NNRTI może indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Leki przeciwpsychotyczne		
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Pimozyd [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwwirusowe		
Letermowir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Worykonazol C _{max} ↓ 39% Worykonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Worykonazol C ₁₂ ↓ 51%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.

Benzodiazepiny		
[substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg mc., i.v.) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 3,7-krotnie W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam C_{max} ↑ 3,8-krotnie Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 10,3-krotnie Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych		
Iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Potencjatory mukowiscydowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa		
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, co stwarza ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Pochodne sporyszu		
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do ergotyzmu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego		
Cyzapryd [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (stosowane jednocześnie z worykonazolem w pojedynczej dawce 400 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Worykonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym VFEND.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień, zapalenie skóry fototoksyczne**	zespół Stevensa-Johnsona ⁸ , plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁸ , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów, zapalenie okostnej*, **		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwimocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyzyja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

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

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku

Według zbiorczych danych pochodzących z trzech badań biorównoważności, dotyczących proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zaburzenia smaku związane ze stosowaniem leku wystąpiły u 12 (14%) pacjentów.

Zaburzenia widzenia

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

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

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia produktem leczniczym VFEND 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) oraz rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym VFEND powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rógowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

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

Testy czynności wątroby

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

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

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J02A C03.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Badania *in vitro* wykazały działanie leku na kliniczne szczepy *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* i *Histoplasma capsulatum*; większość szczepów hamowanych było przez stężenia

worykonazolu w zakresie od 0,05 do 2 µg/ml.

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

Stężenia graniczne

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

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

Jednakże aktywność *in vitro* worykonazolu przeciw poszczególnym gatunkom *Candida* nie jest jednakowa.

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

EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	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 tym punkcie za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* spp.

Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosił 10 dni (przedział 2-85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2-232 dni).

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

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono trzystu siedemdziesięciu chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za

odpowieź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych - w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano za niepowodzenia terapeutyczne. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

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

przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *Acute Myeloid Leukemia*). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie profilaktyczne badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

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

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie typu crossover z pojedynczym podaniem leku, oceniające wpływ trzech różnych doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo wydłużenie odstępu QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Wykazano biorównoważność pomiędzy tabletką 200 mg i zawiesiną doustną 40 mg/ml w dawce 200 mg. Jeśli kolejne dawki worykonazolu w postaci zawiesiny doustnej podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 58% i 37%. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 3-5% słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków

wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol (AUC_{τ}) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

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

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

W badaniach terapeutycznych nie dostosowano dawkowania leku ze względu na wiek.

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

Dzieci i młodzież

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

doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych, zaobserwowano większy stopień zmienności międzyosobniczej.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą doustną dawką leku (200 mg) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i łagodnymi (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny < 20 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka worykonazolu nie była znamienne zmieniona w wyniku tych zaburzeń. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów o różnie nasilonych zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Guma ksantanowa
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu benzoatan (E211)
Naturalny zapach pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata.

Przygotowana zawiesina: 14 dni.

Przygotowana zawiesina: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C, nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml butelka z polietylenu (HDPE) o wysokiej gęstości (z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci) zawiera 45 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Plastikowa miarka (do odmierzenia 23 ml), 5 ml strzykawka i dozownik do butelki.

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

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

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia:

1. Uderzyć butelkę, aby proszek zsunął się na jej dno.
2. Dodać 2 plastikowe miarki wody, tj. w sumie 46 ml wody.
3. Mocno wstrząsać zamkniętą butelką przez około 1 min.
4. Zdjąć nakrętkę, wcisnąć dozownik do szyjki butelki.
5. Zdjąć zatyczkę dozownika.
6. Zapisać datę rozpuszczenia proszku na naklejce butelki (okres ważności rozpuszczonej zawiesiny wynosi 14 dni).

Po rozpuszczeniu objętość zawiesiny wynosi 75 ml, co zapewnia użyteczną objętość 70 ml.

Instrukcje dotyczące stosowania:

Przed każdym użyciem wstrząsać zamkniętą butelką z rozpuszczoną zawiesiną przez około 10 sekund.

Po rozpuszczeniu VFEND zawiesina doustna powinna być podawana jedynie przy użyciu strzykawki dołączonej do opakowania. Bardziej szczegółowe informacje pacjent znajdzie w ulotce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/026

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Tabletki

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Niemcy

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Włochy

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Poce-sur-Cisse
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**
 - Karta ostrzeżeń dla pacjenta dotycząca fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry:
 - Przypomina pacjentom o ryzyku fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry podczas leczenia worykonazolem.
 - Przypomina pacjentom o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy przedmiotowe i podmiotowe fototoksyczności i raka skóry.
 - Przypomina pacjentom o podejmowaniu działań w celu zminimalizowania ryzyka reakcji skórnych i raka kolczystokomórkowego skóry (poprzez unikanie ekspozycji na światło słoneczne, stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym oraz noszenie odzieży chroniącej przed słońcem) podczas leczenia worykonazolem oraz informowaniu fachowego personelu medycznego o wystąpieniu odnośnych zmian skórnych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko (blistry) dla tabletek powlekanych 50 mg –2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 50 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Opakowanie zabezpieczone.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/001 2 tabletki powlekane
EU/1/02/212/002 10 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/003 14 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/004 20 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/005 28 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/007 50 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/008 56 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/009 100 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/028 2 tabletki powlekane
EU/1/02/212/029 10 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/030 14 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/031 20 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/032 28 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/033 30 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/034 50 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/035 56 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/036 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

VFEND 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister tabletki powlekane 50 mg – (wszystkie opakowania)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane
worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko (blistry) dla tabletek powlekanych 200 mg – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg tabletki powlekane
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 200 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Opakowanie zabezpieczone.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/013 2 tabletki powlekane
EU/1/02/212/014 10 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/015 14 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/016 20 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/017 28 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/018 30 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/019 50 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/020 56 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/021 100 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/037 2 tabletki powlekane
EU/1/02/212/038 10 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/039 14 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/040 20 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/041 28 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/042 30 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/043 50 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/044 56 tabletek powlekanych
EU/1/02/212/045 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

VFEND 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister tabletki powlekane 200 mg – (wszystkie opakowania)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg tabletki powlekane
worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.
Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed zastosowaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć.
Podanie dożylnie.
Lek nie jest przeznaczony do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

Fiolka jednorazowego użycia.
Podawać w infuzji dożylniej z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc. na godzinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozpuszczeniu przechowywać do 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
worykonazol
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed podaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć – patrz ulotka.
Podawać w infuzji dożylnej z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc. na godzinę.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg (10 mg/ml)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sacharozę, benzoesan sodu (E211). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
1 butelka 45 g
Plastikowa miarka (do odmierzenia 23 ml), 5 ml strzykawka doustna i dozownik do butelki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rozpuszczeniu.
Przed użyciem wstrząsać butelką przez około 10 sekund.
Do odmierzenia właściwej dawki stosować strzykawkę dołączoną do opakowania.

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia:
Uderzyć butelkę, aby proszek zsunął się na jej dno
Dodać 46 ml wody i mocno wstrząsać przez około 1 minutę

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Niezużyta część zawiesiny należy zniszczyć 14 dni po rozpuszczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: przed rozpuszczeniem przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C–8°C.

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

VFEND 40 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sacharozę, benzoesan sodu (E211). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
45 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rozpuszczeniu.
Przed użyciem wstrząsać butelką przez około 10 sekund.
Do odmierzenia właściwej dawki stosować strzykawkę dołączoną do opakowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Niezużyta część zawiesiny należy zniszczyć 14 dni po rozpuszczeniu.
Termin ważności rozpuszczonej zawiesiny wynosi:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: przed rozpuszczeniem przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C–8°C.

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/212/026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
VFEND 50 mg tabletki powlekane
VFEND 200 mg tabletki powlekane
worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND
3. Jak stosować lek VFEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VFEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje

VFEND zawiera substancję czynną worykonazol. VFEND jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozę (rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemię (inny rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* odporne na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

VFEND jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Lek jest przeznaczony do zapobiegania zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Ten lek należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND

Kiedy nie stosować leku VFEND

- jeśli pacjent ma uczulenie na worykonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku VFEND jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),
- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- iwabradyną (stosowaną w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- efawirenzem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych raz na dobę,
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- zielem dziurawca (preparat ziołowy),
- naloksegolem [stosowanym w leczeniu zaparć spowodowanych przez leki przeciwbólowe z grupy opioidów (np. morfinę, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodeinę)],
- tolwaptanem [stosowanym w leczeniu hiponatremii (stanu niskiego stężenia sodu we krwi) lub w celu spowolnienia pogarszania się czynności nerek u pacjentów z wielotorbielowatością nerek],
- lurazydonem (stosowanym w leczeniu depresji),
- finerenonem (stosowanym w leczeniu przewlekłej choroby nerek),
- eplerenonem [stosowanym w leczeniu problemów z sercem i (lub) naczyniami krwionośnymi],
- woklosporyną (stosowaną w leczeniu zaburzeń odporności),
- wenetoklaksem [stosowanym w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)].

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku VFEND należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- choroby wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku VFEND. Lekarz powinien także podczas stosowania leku VFEND monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QTc”.

Należy unikać jakiejkolwiek ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV) o dużym współczynniku ochrony (SPF), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV). Może to być dodatkowo zwiększone przez inne leki uwrażliwiające skórę na światło słoneczne, takie jak metotreksat. Te środki ostrożności dotyczą także dzieci.

W czasie terapii lekiem VFEND:

- należy natychmiast skontaktować się z lekarzem , jeśli wystąpi

- oparzenie słoneczne
- wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze
- ból kości

Jeżeli wystąpią opisane wyżej zaburzenia skóry, lekarz może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może podjąć decyzję o konieczności regularnych wizyt. Istnieje niewielkie ryzyko, że długotrwałe stosowanie leku VFEND może spowodować raka skóry.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „niedoczynności nadnerczy”; w przypadku której nadnercza nie wytwarzają wystarczających ilości niektórych hormonów steroidowych, na przykład kortyzolu; do których należą: przewlekłe lub długotrwałe zmęczenie, osłabienie mięśni, utrata apetytu, utrata masy ciała, ból brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „zespołu Cushinga”, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo hormonu o nazwie kortyzol, co może prowadzić do takich objawów, jak: przyrost masy ciała, pojawienie się garbu tłuszczowego między łopatkami, zaokrąglenie twarzy, ściemnienie skóry na brzuchu, udach, klatce piersiowej i rękach, ścięczenie skóry, zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków, zwiększone stężenie cukru we krwi, nadmierny porost włosów, nadmierne pocenie się, należy poinformować o tym lekarza.

Lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku VFEND nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek VFEND a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem VFEND mogą zmieniać jego działanie, jak również VFEND może wpływać na działanie innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem VFEND:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.
- Glasdegib (stosowany w leczeniu nowotworów) — jeśli konieczne jest stosowanie obu leków, lekarz zleci częste monitorowanie rytmu serca.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem VFEND (jeżeli jednak będzie to konieczne, należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku VFEND, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku VFEND, w celu upewnienia się, czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),

- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd) (stosowane w cukrzycy),
- statyny (np. atorwastatyna, symwastatyna) (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam) (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek VFEND stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*) (np. winkrystyna i winblastyna) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- tretynoina (stosowana w leczeniu białaczki),
- indynawir i inne inhibitory proteazy HIV (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, delawirdyna, newirapina) (stosowane w leczeniu zakażenia HIV), (niektórych dawek efawirenu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem VFEND),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanyl, fentanyl i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanyl (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy, takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak) (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach),
- letermowir [stosowany w zapobieganiu chorobie wywołanej cytomegalowirusem (CMV) po przeszczepieniu szpiku kostnego],
- iwakaftor: stosowany w leczeniu mukowiscydozy,
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku VFEND w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem VFEND kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem VFEND, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

VFEND może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

VFEND zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku VFEND.

VFEND zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 50 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 200 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek VFEND

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Tabletki	
	Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	200 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę dobową do 300 mg dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Tabletki	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	Leczenie zostanie rozpoczęte jako infuzja dożylna	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)	200 mg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

- Dziecku można podawać tabletki, jeżeli jest w stanie je przełknąć.

Tabletki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku, połykając je w całości i popijając wodą.

Jeśli pacjent przyjmuje VFEND w celu zapobieżenia zakażeniom grzybiczym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lekarz prowadzący może przerwać podawanie leku VFEND.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku VFEND

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecona (lub jeśli ktokolwiek inny przyjmie tabletki) należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala, zabierając ze

sobą opakowanie po leku VFEND. W wyniku zastosowania większej niż zalecana dawka leku VFEND może wystąpić nietolerancja na światło.

Pominięcie zastosowania leku VFEND

Należy pamiętać o regularnym przyjmowaniu leku o tej samej porze dnia. W razie nieprzyjęcia jednej dawki, należy przyjąć następną dawkę o właściwej dla niej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku VFEND

Wykazano, że regularne przyjmowanie leku VFEND o ustalonej porze może mieć znaczenie dla jego skuteczności. Nie należy samodzielnie przerywać leczenia, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Ważne jest właściwe stosowanie leku, jak opisano powyżej.

O tym, jak długo należy przyjmować lek VFEND, zadecyduje lekarz. Nie należy przerywać leczenia za wcześnie, gdyż wiąże się to z ryzykiem niewyleczenia zakażenia. Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się skutków jej przerwania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane, w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku VFEND i skontaktować się z lekarzem

- Wysypka
- Żółtaczka; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zaburzenia widzenia (zmiany dotyczące widzenia, w tym nieostre widzenie, zmiany widzenia barwnego, nieprawidłowa nietolerancja światła, brak widzenia barw, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, widzenie iskier, aura wzrokowa, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, utrata części zwykłego pola widzenia, mroczki przed oczami)
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha
- Trudności w oddychaniu
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zapalenie zatok, zapalenie dziąseł, dreszcze, osłabienie
- Mała liczba niektórych rodzajów krwinek, w tym o ciężkim przebiegu, czerwonych (czasami związana z odpornością) i (lub) białych krwinek (czasami przebiegająca z gorączką), mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi
- Małe stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie sodu we krwi
- Niepokój, depresja, uczucie splątania, pobudzenie, bezsenność, omamy
- Drgawki, drżenie lub niekontrolowane ruchy mięśni, mrowienie lub nietypowe wrażenia czuciowe skóry, wzrost napięcia mięśniowego, senność, zawroty głowy
- Krwawienie w oku
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu o przebiegu ostrym, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy (jamy ustnej, warg oraz wokół oczu), zatrzymanie płynu w płucach
- Zaparcia, niestrawność, zapalenie warg
- Żółtaczka, zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby
- Wysypki mogące prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry charakteryzującego się płaskim, czerwonym obszarem na skórze, pokrytym małymi zlewającymi się guzami, zaczerwienienie skóry
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach czynności nerek
- Oparzenie słoneczne lub ciężka reakcja skórna po ekspozycji na światło lub słońce
- Rak skóry

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób:

- Objawy grypopodobne, podrażnienie i zapalenie przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego wywołujące biegunkę związaną z przyjmowaniem antybiotyku, zapalenie naczyń limfatycznych
- Zapalenie cienkiej tkanki wyściełającej wewnętrzną ściankę jamy brzusznej i obejmującej narządy w jamie brzusznej
- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne), niewydolność szpiku kostnego, zwiększona liczba eozynofiliów
- Zaburzenia czynności nadnerczy, niedoczynność gruczołu tarczycy
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie lub uczucie pieczenia rąk lub stóp
- Zaburzenia równowagi lub koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, ciężkie choroby oczu, w tym: ból i zapalenie oczu i powiek, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące zaburzeniami widzenia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaburzenia smaku
- Niedosłuch, dzwonienie w uszach, zawroty głowy
- Zapalenie niektórych narządów wewnętrznych - trzustki i dwunastnicy, obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, niewydolność wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Zapalenie stawów, zapalenie żył pod skórą (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Zapalenie nerek, białkomocz, uszkodzenie nerek
- Bardzo szybkie bicie serca lub pomijane uderzenia serca, czasami z nieprawidłowymi impulsami elektrycznymi
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)

- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na powstawaniu bolesnych pęcherzy z towarzyszącą bolesnością skóry i błon śluzowych, w szczególności w obrębie jamy ustnej, zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie skóry, czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, które mogą być spowodowane przez małą liczbę płytek krwi, wyprysk
- Reakcja w miejscu podania wlewu
- Reakcja alergiczna lub nadmierna odpowiedź immunologiczna
- Zapalenie tkanki otaczającej kość

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób:

- Nadczynność tarczycy
- Pogorszenie czynności mózgu, które jest ciężkim powikłaniem choroby wątroby
- Utrata większości włókien nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki, mimowolny ruch gałek ocznych
- Wysypka pęcherzowa w wyniku nadwrażliwości na światło
- Zaburzenia, w których układ odpornościowy atakuje część obwodowego układu nerwowego
- Zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia (czasami zagrażające życiu)
- Reakcja alergiczna zagrażająca życiu
- Zaburzenia krzepliwości krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym nagłe opuchnięcie (nagły obrzęk) skóry właściwej, tkanki podskórnej, błony śluzowej i tkanek podśluzówkowych, swędzące lub bolesne plamy pogrubionej, zaczerwienionej skóry ze srebrzystymi łuskami, podrażnienie skóry i błon śluzowych, zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na odrywaniu dużych płatów naskórka (zewewnętrznej warstwy skóry) od położonych głębiej warstw skóry
- Małe, suche, złuszczone się plamy skórne, czasami pogrubione z ostrymi wypustkami lub „rogami”

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Piegi i plamy barwnikowe

Inne istotne działania niepożądane, których częstość nie jest znana, ale które należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi:

- Czerwone, złuszczone się plamy lub pierścieniowate zmiany skórne, które mogą być objawem choroby autoimmunologicznej nazywanej toczniem rumieniowatym skóry

W związku ze znanym wpływem leku VFEND na wątrobę i nerki, czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

Odnotowano przypadki wystąpienia raka skóry u pacjentów leczonych produktem VFEND przez długi czas.

Oparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło lub promieniowanie słoneczne częściej występowały u dzieci. Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować go do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować, że konieczne są regularne wizyty kontrolne u dermatologa. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych również obserwowano częściej u dzieci.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VFEND

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek VFEND

- Substancją czynną leku jest worykonazol. Każda tabletką zawiera 50 mg worykonazolu (VFEND 50 mg, tabletki powlekane) lub 200 mg worykonazolu (VFEND 200 mg, tabletki powlekane).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian, stanowiące rdzeń tabletki oraz hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, glicerolu trójoctan, które stanowią otoczkę tabletki (patrz punkt 2 „VFEND 50 mg tabletki powlekane lub VFEND 200 mg tabletki powlekane zawierają laktozę i sól”).

Jak wygląda lek VFEND i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane VFEND 50 mg są białe lub prawie białe, okrągłe z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR50” na drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane VFEND 200 mg są białe lub prawie białe, okrągłe z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR200” na drugiej stronie tabletki.

VFEND 50 mg tabletki powlekane i VFEND 200 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Wytwórca

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Niemcy

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND
3. Jak stosować lek VFEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VFEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje

VFEND zawiera substancję czynną worykonazol. VFEND jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozę (rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemię (inny rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* odporne na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

VFEND jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Lek jest przeznaczony do zapobiegania zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Ten lek należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND

Kiedy nie stosować leku VFEND

- jeśli pacjent ma uczulenie na worykonazol lub sól sodową eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny (wymienione w punkcie 6).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku VFEND jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),
- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- iwabradyną (stosowaną w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- efawirenzem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych raz na dobę,
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- zielem dziurawca (preparat ziołowy),
- naloksegolem [stosowanym w leczeniu zaparć spowodowanych przez leki przeciwbólowe z grupy opioidów (np. morfinę, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodeinę)],
- tolwaptanem [stosowanym w leczeniu hiponatremii (stanu niskiego stężenia sodu we krwi) lub w celu spowolnienia pogarszania się czynności nerek u pacjentów z wielotorbielowatością nerek],
- lurazydonem (stosowanym w leczeniu depresji),
- finerenonem (stosowanym w leczeniu przewlekłej choroby nerek),
- eplerenonem [stosowanym w leczeniu problemów z sercem i (lub) naczyniami krwionośnymi],
- woklosporyną (stosowaną w leczeniu zaburzeń odporności),
- wenetoklaksem [stosowanym w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)].

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku VFEND należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- choroby wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku VFEND. Lekarz powinien także podczas stosowania leku VFEND monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QTc”.

Należy unikać jakiejkolwiek ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV) o dużym współczynniku ochrony (SPF), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV). Może to być dodatkowo zwiększone przez inne leki uwrażliwiające skórę na światło słoneczne, takie jak metotreksat. Te środki ostrożności dotyczą także dzieci.

W czasie terapii lekiem VFEND:

- należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi

- oparzenie słoneczne
- wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze
- ból kości

Jeżeli wystąpią opisane wyżej zaburzenia skóry, lekarz może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może podjąć decyzję o konieczności regularnych wizyt. Istnieje niewielkie ryzyko, że długotrwałe stosowanie leku VFEND może spowodować raka skóry.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „niedoczynności nadnerczy”; w przypadku której nadnercza nie wytwarzają wystarczających ilości niektórych hormonów steroidowych, na przykład kortyzolu; do których należą: przewlekłe lub długotrwałe zmęczenie, osłabienie mięśni, utrata apetytu, utrata masy ciała, ból brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „zespołu Cushinga”, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo hormonu o nazwie kortyzol, co może prowadzić do takich objawów, jak: przyrost masy ciała, pojawienie się garbu tłuszczowego między łopatkami, zaokrąglenie twarzy, ściemnienie skóry na brzuchu, udach, klatce piersiowej i rękach, ścięczenie skóry, zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków, zwiększone stężenie cukru we krwi, nadmierny porost włosów, nadmierne pocenie się, należy poinformować o tym lekarza.

Lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku VFEND nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek VFEND a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem VFEND mogą zmieniać jego działanie, jak również VFEND może wpływać na działanie innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem VFEND:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.
- Glasdegib (stosowany w leczeniu nowotworów) — jeśli konieczne jest stosowanie obu leków, lekarz zleci częste monitorowanie rytmu serca.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem VFEND (jeżeli jednak będzie to konieczne, należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku VFEND, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku VFEND, w celu upewnienia się, czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenpropakumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd) (stosowane w cukrzycy),
- statyny (np. atorwastatyna, symwastatyna) (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam) (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek VFEND stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*) (np. winkrystyna i winblastyna) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- tretynoina (stosowana w leczeniu białaczki),
- indynawir i inne inhibitory proteazy HIV (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, delawirdyna, newirapina) (stosowane w leczeniu zakażenia HIV), (niektórych dawek efawirenu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem VFEND),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanil, fentanil i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanil (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy, takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak) (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach),
- letermowir [stosowany w zapobieganiu chorobie wywołanej cytomegalowirusem (CMV) po przeszczepieniu szpiku kostnego],
- iwakaftor: stosowany w leczeniu mukowiscydozy,
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku VFEND w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem VFEND kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem VFEND, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

VFEND może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

VFEND zawiera sól

Ten lek zawiera 221 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na fiolkę. Odpowiada to 11% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

VFEND zawiera cyklodekstrynę

Ten lek zawiera 3200 mg cyklodekstryny w każdej fiołce, co odpowiada 160 mg/ml, jeśli rozpuszczono w 20 ml. Jeśli pacjent ma chorobę nerek powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować lek VFEND

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Lekarz może zmienić zalecaną dawkę w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Dożylne
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zmniejszyć dawkę do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Dożylne	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

VFEND, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, zostanie przygotowany przez pielęgniarkę lub farmaceutę (patrz informacje podane na końcu ulotki).

Lek będzie podawany w infuzji dożylnej z maksymalną prędkością 3 mg/kg mc. na godzinę przez 1 do 3 godzin.

Jeśli pacjent przyjmuje VFEND w celu zapobieżenia zakażeniom grzybiczym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lekarz prowadzący może przerwać podawanie leku VFEND.

Pominięcie zastosowania leku VFEND

W związku z tym, że lek będzie podawany pod ścisłą kontrolą medyczną, pominięcie dawki wydaje się mało prawdopodobne. Jednak w razie podejrzenia pominięcia dawki leku, należy zawsze powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Przerwanie stosowania leku VFEND

O tym, jak długo będzie podawany lek VFEND, decyduje lekarz; jednak leczenie lekiem VFEND proszek do sporządzania roztworu do infuzji nie powinno być dłuższe niż 6 miesięcy.

Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby. W przypadku poprawy klinicznej droga podania leku VFEND może być zmieniona z dożylną na doustną.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się skutków jej przerwania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane, w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku VFEND i skontaktować się z lekarzem

- Wysypka
- Żółtaczka; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zaburzenia widzenia (zmiany dotyczące widzenia, w tym nieostre widzenie, zmiany widzenia barwnego, nieprawidłowa nietolerancja światła, brak widzenia barw, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, widzenie iskier, aura wzrokowa, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, utrata części zwykłego pola widzenia, mroczki przed oczami)
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha
- Trudności w oddychaniu
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zapalenie zatok, zapalenie dziąseł, dreszcze, osłabienie
- Mała liczba niektórych rodzajów krwinek, w tym o ciężkim przebiegu, czerwonych (czasami związana z odpornością) i (lub) białych krwinek (czasami przebiegająca z gorączką), mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi
- Małe stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie sodu we krwi

- Niepokój, depresja, uczucie splątania, pobudzenie, bezsenność, omamy
- Drgawki, drżenie lub niekontrolowane ruchy mięśni, mrowienie lub nietypowe wrażenia czuciowe skóry, wzrost napięcia mięśniowego, senność, zawroty głowy
- Krwawienie w oku
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu o przebiegu ostrym, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy (jamy ustnej, warg oraz wokół oczu), zatrzymanie płynu w płucach
- Zaparcia, niestrawność, zapalenie warg
- Żółtaczkę, zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby
- Wysypki mogące prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry charakteryzującego się płaskim, czerwonym obszarem na skórze, pokrytym małymi zlewającymi się guzami, zaczerwienienie skóry
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach czynności nerek
- Oparzenie słoneczne lub ciężka reakcja skórna po ekspozycji na światło lub słońce
- Rak skóry

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób:

- Objawy grypopodobne, podrażnienie i zapalenie przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego wywołujące biegunkę związaną z przyjmowaniem antybiotyku, zapalenie naczyń limfatycznych
- Zapalenie cienkiej tkanki wyściełającej wewnętrzną ściankę jamy brzusznej i obejmującej narządy w jamie brzusznej
- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne), niewydolność szpiku kostnego, zwiększona liczba eozynofili
- Zaburzenia czynności nadnerczy, niedoczynność gruczołu tarczycy
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie lub uczucie pieczenia rąk lub stóp
- Zaburzenia równowagi lub koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, ciężkie choroby oczu, w tym: ból i zapalenie oczu i powiek, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące zaburzeniami widzenia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaburzenia smaku
- Niedosłuch, dzwonienie w uszach, zawroty głowy
- Zapalenie niektórych narządów wewnętrznych - trzustki i dwunastnicy, obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, niewydolność wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Zapalenie stawów, zapalenie żył pod skórą (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Zapalenie nerek, białkomocz, uszkodzenie nerek
- Bardzo szybkie bicie serca lub pomijane uderzenia serca, czasami z nieprawidłowymi impulsami elektrycznymi
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na powstawaniu bolesnych pęcherzy z towarzyszącą bolesnością skóry i błon śluzowych, w szczególności w obrębie jamy ustnej, zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie skóry, czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, które mogą być spowodowane przez małą liczbę płytek krwi, wyprysk
- Reakcja w miejscu podania wlewu

- Reakcja alergiczna lub nadmierna odpowiedź immunologiczna
- Zapalenie tkanki otaczającej kość

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób:

- Nadczynność tarczycy
- Pogorszenie czynności mózgu, które jest ciężkim powikłaniem choroby wątroby
- Utrata większości włókien nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki, mimowolny ruch gałek ocznych
- Wysypka pęcherzowa w wyniku nadwrażliwości na światło
- Zaburzenia, w których układ odpornościowy atakuje część obwodowego układu nerwowego
- Zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia (czasami zagrażające życiu)
- Reakcja alergiczna zagrażająca życiu
- Zaburzenia krzepliwości krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym nagłe opuchnięcie (nagły obrzęk) skóry właściwej, tkanki podskórnej, błony śluzowej i tkanek podśluzówkowych, swędzące lub bolesne plamy pogrubionej, zaczerwienionej skóry ze srebrzystymi łuskami, podrażnienie skóry i błon śluzowych, zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na odrywaniu dużych płatów naskórka (zewnątrznej warstwy skóry) od położonych głębiej warstw skóry
- Małe, suche, złuszczone się plamy skórne, czasami pogrubione z ostrymi wypustkami lub „rogami”

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Piegi i plamy barwnikowe

Inne istotne działania niepożądane, których częstość nie jest znana, ale które należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi:

- Czerwone, złuszczone się plamy lub pierścieniowate zmiany skórne, które mogą być objawem choroby autoimmunologicznej nazywanej toczeniem rumieniowatym skóry

Podczas podawania leku VFEND we wlewie niezbyt często dochodziło do występowania objawów niepożądanych (uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, przyspieszenie czynności serca oraz uczucie braku tchu). W razie wystąpienia tych objawów lekarz może zdecydować o przerwaniu podawania leku.

W związku ze znanym wpływem leku VFEND na wątrobę i nerki czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

Odnotowano przypadki wystąpienia raka skóry u pacjentów leczonych produktem VFEND przez długi czas.

Oparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło lub promieniowanie słoneczne częściej występowały u dzieci. Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować go do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować, że konieczne są regularne wizyty kontrolne u dermatologa. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych również obserwowano częściej u dzieci.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VFEND

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Rozpuszczony lek VFEND powinien być użyty natychmiast, ale jeśli istnieje taka konieczność, to może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C (lodówka). Przygotowany koncentrat należy rozcieńczać zgodnym roztworem do wlewów, zawsze bezpośrednio przed podaniem wlewu (patrz: informacje podane na końcu ulotki).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek VFEND

- Substancją czynną leku jest worykonazol.
- Pozostałe składniki to: sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny (patrz punkt 2 „VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera cyklodekstryny i sól”).

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu, po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami przez farmaceutę szpitalnego lub pielęgniarkę stężenie worykonazolu wynosi 10 mg/ml (patrz: informacje podane na końcu ulotki).

Jak wygląda lek VFEND i co zawiera opakowanie

VFEND jest dostępny w szklanych fiolkach jednorazowego użytku, w postaci proszku do sporządzania roztworów do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Wytwórca

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel : +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje dotyczące rozpuszczenia (przygotowania koncentratu) i rozcieńczenia:

- VFEND proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań, w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu, zawierającego 10 mg/ml worykonazolu.
- Fiolkę leku VFEND należy zniszczyć, jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika nie został on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie.
- Aby zapewnić dokładne odmierzenie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 19 mg 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań, zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.
- W celu otrzymania roztworu do infuzji zawierającego 0,5 mg/ml do 5 mg/ml worykonazolu, wymaganą objętość przygotowanego koncentratu należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do wlewów (patrz poniżej).
- Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy usunąć. Nie wolno stosować nieklarownych roztworów z obecnością jakichkolwiek zmętnień i cząstek stałych.
- Roztwór nie jest przeznaczony do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).
- Informacje dotyczące sposobu przechowywania zawarte są w punkcie 5 „Jak przechowywać lek VFEND”.

Wymagane objętości koncentratu VFEND 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu VFEND (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)	-	-

VFEND jest niekonserwowanym, jałowym liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego użycia. Dlatego też z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany koncentrat powinien być użyty

natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania koncentratu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, o ile rozpuszczenia dokonano w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Zgodne roztwory do sporządzania roztworu do infuzji:

Koncentrat można rozcieńczać w:

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

Zgodność leku VFEND z innymi roztworami, niż wyżej wymienione (lub zamieszczone w punkcie „Niezdgodności” poniżej), nie została określona.

Niezdgodności:

Leku VFEND nie można podawać łącznie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny, dotyczy to także żywienia pozajelitowego (np. Aminofusin 10% Plus).

Z lekiem VFEND nie należy stosować jednocześnie preparatów krwi.

Podawanie wlewów dożylnych do żywienia pozajelitowego może odbywać się jednocześnie z worykonazolem, ale nie przez ten sam dostęp dożylny lub kaniulę.

Nie można stosować 4,2% roztworu wodorowęglanu sodu do wlewów dożylnych do rozcieńczania leku VFEND.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND
3. Jak stosować lek VFEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VFEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VFEND i w jakim celu się go stosuje

VFEND zawiera substancję czynną worykonazol. VFEND jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozę (rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemię (inny rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* odporne na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

VFEND jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Lek jest przeznaczony do zapobiegania zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Ten lek należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VFEND

Kiedy nie stosować leku VFEND

- jeśli pacjent ma uczulenie na worykonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku VFEND jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),
- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- iwabradyną (stosowaną w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- efawirenzem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych raz na dobę,
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- zielem dziurawca (preparat ziołowy),
- naloksegolem [stosowanym w leczeniu zaparć spowodowanych przez leki przeciwbólowe z grupy opioidów (np. morfinę, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodeinę)],
- tolwaptanem [stosowanym w leczeniu hiponatremii (stanu niskiego stężenia sodu we krwi) lub w celu spowolnienia pogarszania się czynności nerek u pacjentów z wielotorbielowatością nerek],
- lurazydonem (stosowanym w leczeniu depresji),
- finerenonem (stosowanym w leczeniu przewlekłej choroby nerek),
- eplerenonem [stosowanym w leczeniu problemów z sercem i (lub) naczyniami krwionośnymi],
- woklosporyną (stosowaną w leczeniu zaburzeń odporności),
- wenetoklaksem [stosowanym w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)].

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku VFEND należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- choroby wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku VFEND. Lekarz powinien także podczas stosowania leku VFEND monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QTc”.

Należy unikać jakiegokolwiek ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV) o dużym współczynniku ochrony (SPF), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV). Może to być dodatkowo zwiększone przez inne leki uwrażliwiające skórę na światło słoneczne, takie jak metotreksat. Te środki ostrożności dotyczą także dzieci.

W czasie terapii lekiem VFEND:

- należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi

- oparzenie słoneczne
- wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze
- ból kości

Jeżeli wystąpią opisane wyżej zaburzenia skóry, lekarz może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może podjąć decyzję o konieczności regularnych wizyt. Istnieje niewielkie ryzyko, że długotrwałe stosowanie leku VFEND może spowodować raka skóry.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „niedoczynności nadnerczy”; w przypadku której nadnercza nie wytwarzają wystarczających ilości niektórych hormonów steroidowych, na przykład kortyzolu; do których należą: przewlekłe lub długotrwałe zmęczenie, osłabienie mięśni, utrata apetytu, utrata masy ciała, ból brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy „zespołu Cushinga”, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo hormonu o nazwie kortyzol, co może prowadzić do takich objawów, jak: przyrost masy ciała, pojawienie się garbu tłuszczowego między łopatkami, zaokrąglenie twarzy, ściemnienie skóry na brzuchu, udach, klatce piersiowej i rękach, ścięczenie skóry, zwiększona skłonność do tworzenia się siniaków, zwiększone stężenie cukru we krwi, nadmierny porost włosów, nadmierne pocenie się, należy poinformować o tym lekarza.

Lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku VFEND nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek VFEND a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem VFEND mogą zmieniać jego działanie, jak również VFEND może wpływać na działanie innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem VFEND:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.
- Glasdegib (stosowany w leczeniu nowotworów) — jeśli konieczne jest stosowanie obu leków, lekarz zleci częste monitorowanie rytmu serca.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem VFEND (jeżeli jednak będzie to konieczne, należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku VFEND, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku VFEND, w celu upewnienia się, czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),

- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd) (stosowane w cukrzycy),
- statyny (np. atorwastatyna, symwastatyna) (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam) (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek VFEND stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*) (np. winkrystyna i winblastyna) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- tretynoina (stosowana w leczeniu białaczki),
- indynawir i inne inhibitory proteazy HIV (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, delawirdyna, newirapina) (stosowane w leczeniu zakażenia HIV), (niektórych dawek efawirenzu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem VFEND),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanyl, fentanyl i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanyl (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy, takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak) (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach),
- letermowir [stosowany w zapobieganiu chorobie wywołanej cytomegalowirusem (CMV) po przeszczepieniu szpiku kostnego],
- iwakaftor: stosowany w leczeniu mukowiscydozy,
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku VFEND w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem VFEND kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem VFEND, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

VFEND może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

VFEND zawiera sacharozę

1 ml tego leku zawiera 0,54 g sacharozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku VFEND. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Lek może wpływać szkodliwie na zęby.

VFEND zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 ml zawiesiny, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

VFEND zawiera benzoesan sodu

Ten lek zawiera 12 mg benzoesanu sodu (E211) w każdej dawce 5 ml.

3. Jak stosować lek VFEND

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Zawiesina doustna	
	Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	10 ml (400 mg) co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	5 ml (200 mg) co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	5 ml (200 mg) dwa razy na dobę	2,5 ml (100 mg) dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę dobową do 7,5 ml (300 mg) dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Zawiesina doustna	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	Leczenie zostanie rozpoczęte jako infuzja dożylna	10 ml (400 mg) co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	0,225 ml (9 mg/kg mc.) dwa razy na dobę [maksymalna dawka 8,75 ml (350 mg) dwa razy na dobę]	5 ml (200 mg) dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

Zawiesinę należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

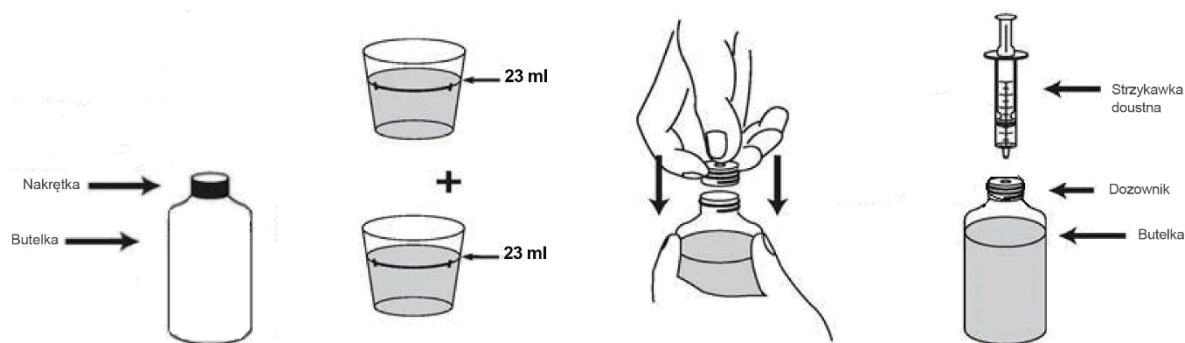
Zawiesiny VFEND nie należy mieszać z innymi lekami. Zawiesiny nie należy dodatkowo rozcieńczać wodą lub innymi substancjami.

Jeśli pacjent przyjmuje VFEND w celu zapobieżenia zakażeniom grzybiczym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lekarz prowadzący może przerwać podawanie leku VFEND.

Instrukcje dotyczące sporządzania zawiesiny:

Zaleca się, aby to farmaceuta przygotował zawiesinę leku VFEND przed jej pierwszym wydaniem. Zawiesina VFEND jest przygotowana, jeśli występuje w postaci płynnej. Jeśli zaś występuje w postaci suchego proszku, należy sporządzić zawiesinę doustną zgodnie z poniższymi instrukcjami:

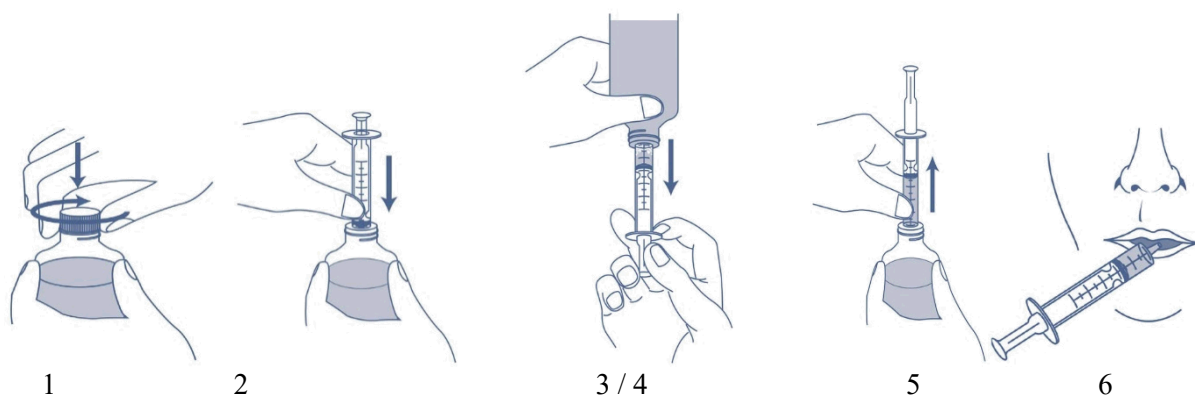
1. Uderzyć butelkę, aby rozluźnić proszek.
2. Zdjąć nakrętkę.
3. Do butelki dodać 2 plastikowe miarki (miarka jest dołączona do opakowania) wody - w sumie 46 ml. Napełnić plastikową miarkę do oznaczonej linii, a następnie wlać wodę do butelki. Należy zawsze dodać w sumie 46 ml wody bez względu na przyjmowaną dawkę.
4. Nałożyć nakrętkę i mocno wstrząsać butelką przez około 1 min. Całkowita objętość zawiesiny po rekonstytucji musi wynosić 75 ml.
5. Zdjąć nakrętkę, wcisnąć dozownik do szyjki butelki (jak na rysunku poniżej). Dozownik ułatwia napełnianie strzykawki doustnej lekiem z butelki. Nałożyć nakrętkę.
6. Zapisać termin ważności przygotowanej zawiesiny na naklejce butelki (termin ważności przygotowanej zawiesiny wynosi 14 dni). Po upływie tego terminu nieużyta zawiesinę należy zniszczyć.



Instrukcje dotyczące stosowania:

Farmaceuta powinien powiedzieć Państwu, w jaki sposób odmierzać dawkę leku za pomocą strzykawki doustnej wielokrotnego użycia, dołączonej do opakowania. Przed użyciem leku VFEND w postaci zawiesiny należy zapoznać się z poniższymi instrukcjami.

1. Przed każdym użyciem wstrząsnąć zamkniętą butelką z rozpuszczoną zawiesiną przez około 10 sekund. Zdjąć nakrętkę.
2. Przy ustawieniu butelki w pozycji pionowej na płaskiej powierzchni, włożyć koniec strzykawki do dozownika.
3. Przekręcić butelkę dnem do góry, trzymając koniec strzykawki w dozowniku. Powoli pociągnąć tłok strzykawki do podziałki wyznaczającej zaleconą dawkę.
4. Jeśli pojawią się duże bąbelki, powoli wcisnąć tłok z powrotem do strzykawki. Spowoduje to powrót leku do butelki. Powtórzyć czynności z punktu 3.
5. Przekręcić butelkę z powrotem do pozycji pionowej, przytrzymując koniec strzykawki w dozowniku. Wyjąć strzykawkę z butelki.
6. Włożyć końcówkę strzykawki do ust. Skierować strzykawkę w stronę wewnętrznej powierzchni policzka. POWOLI wcisnąć tłok strzykawki. Nie wstrzykiwać leku szybko. Jeśli lek podawany jest dziecku, należy upewnić się, że dziecko siedzi lub jest trzymane w pozycji pionowej przed podaniem leku.
7. Nałożyć nakrętkę na butelkę pozostawiając dozownik na miejscu. Umyć strzykawkę doustną według przedstawionej poniżej instrukcji.



Czyszczenie i przechowywanie strzykawki:

1. Strzykawkę należy umyć po każdym użyciu. Wyciągnąć tłok strzykawki i umyć obie części w ciepłej wodzie z mydłem. Następnie spłukać wodą.
2. Wysuszyć obydwie części. Włożyć tłok z powrotem do strzykawki. Przechowywać w czystym, bezpiecznym miejscu razem z lekiem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku VFEND

W razie przyjęcia większej ilości zawiesiny niż zalecona (lub jeśli ktokolwiek inny przyjmie zawiesinę) należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą butelkę po leku VFEND. W wyniku zastosowania większej niż zalecana dawka leku VFEND, może wystąpić nietolerancja na światło.

Pominięcie zastosowania leku VFEND

Należy pamiętać o regularnym przyjmowaniu zawiesiny o tej samej porze dnia. W razie nieprzyjęcia jednej dawki, należy przyjąć następną dawkę o właściwej dla niej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku VFEND

Wykazano, że regularne przyjmowanie leku VFEND o ustalonej porze może mieć znaczenie dla jego skuteczności. Nie należy samodzielnie przerywać leczenia, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Ważne jest właściwe stosowanie leku, jak opisano powyżej.

O tym, jak długo należy przyjmować lek VFEND, zadecyduje lekarz. Nie należy przerywać leczenia za wcześnie, gdyż wiąże się to z ryzykiem niewyleczenia zakażenia. Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się skutków jej przerwania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane, w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku VFEND i skontaktować się z lekarzem

- Wysypka
- Żółtaczką; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zaburzenia widzenia (zmiany dotyczące widzenia, w tym nieostre widzenie, zmiany widzenia barwnego, nieprawidłowa nietolerancja światła, brak widzenia barw, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepota nocna, wrażenie drgania obrazu, widzenie iskier, aura wzrokowa, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, utrata części zwykłego pola widzenia, mroczki przed oczami)
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha
- Trudności w oddychaniu
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób:

- Zapalenie zatok, zapalenie dziąseł, dreszcze, osłabienie
- Mała liczba niektórych rodzajów krwinek, w tym o ciężkim przebiegu, czerwonych (czasami związana z odpornością) i (lub) białych krwinek (czasami przebiegająca z gorączką), mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi
- Małe stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie sodu we krwi
- Niepokój, depresja, uczucie splątania, pobudzenie, bezsenność, omamy
- Drgawki, drżenie lub niekontrolowane ruchy mięśni, mrowienie lub nietypowe wrażenia czuciowe skóry, wzrost napięcia mięśniowego, senność, zawroty głowy
- Krwawienie w oku
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu o przebiegu ostrym, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy (jamy ustnej, warg oraz wokół oczu), zatrzymanie płynu w płucach
- Zaparcia, niestrawność, zapalenie warg
- Żółtaczką, zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby
- Wysypki mogące prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry charakteryzującego się płaskim, czerwonym obszarem na skórze, pokrytym małymi zlewającymi się guzami, zaczerwienienie skóry
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach czynności nerek
- Oparzenie słoneczne lub ciężka reakcja skórna po ekspozycji na światło lub słońce
- Rak skóry

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób:

- Objawy grypopodobne, podrażnienie i zapalenie przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego wywołujące biegunkę związaną z przyjmowaniem antybiotyku, zapalenie naczyń limfatycznych

- Zapalenie cienkiej tkanki wyściełającej wewnętrzną ściankę jamy brzusznej i obejmującej narządy w jamie brzusznej
- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne), niewydolność szpiku kostnego, zwiększona liczba eozynofiliów
- Zaburzenia czynności nadnerczy, niedoczynność gruczołu tarczycy
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie lub uczucie pieczenia rąk lub stóp
- Zaburzenia równowagi lub koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, ciężkie choroby oczu, w tym: ból i zapalenie oczu i powiek, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące zaburzeniami widzenia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaburzenia smaku
- Niedosłuch, dzwonięcie w uszach, zawroty głowy
- Zapalenie niektórych narządów wewnętrznych - trzustki i dwunastnicy, obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, niewydolność wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Zapalenie stawów, zapalenie żył pod skórą (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Zapalenie nerek, białkomocz, uszkodzenie nerek
- Bardzo szybkie bicie serca lub pomijane uderzenia serca, czasami z nieprawidłowymi impulsami elektrycznymi
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na powstawaniu bolesnych pęcherzy z towarzyszącą bolesnością skóry i błon śluzowych, w szczególności w obrębie jamy ustnej, zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie i podrażnienie skóry, czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, które mogą być powodowane przez małą liczbę płytek krwi, wyprysk
- Reakcja w miejscu podania wlewu
- Reakcja alergiczna lub nadmierna odpowiedź immunologiczna
- Zapalenie tkanki otaczającej kość

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób:

- Nadczynność tarczycy
- Pogorszenie czynności mózgu, które jest ciężkim powikłaniem choroby wątroby
- Utrata większości włókien nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki, mimowolny ruch gałek ocznych
- Wysypka pęcherzowa w wyniku nadwrażliwości na światło
- Zaburzenia, w których układ odpornościowy atakuje część obwodowego układu nerwowego
- Zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia (czasami zagrażające życiu)
- Reakcja alergiczna zagrażająca życiu
- Zaburzenia krzepliwości krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym nagłe opuchnięcie (nagły obrzęk) skóry właściwej, tkanki podskórnej, błony śluzowej i tkanek podśluzówkowych, swędzące lub bolesne plamy pogrubionej, zaczerwienionej skóry ze srebrzystymi łuskami, podrażnienie skóry i błon śluzowych, zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na odrywaniu dużych płatów naskórka (zewnętrznej warstwy skóry) od położonych głębiej warstw skóry
- Małe, suche, złuszczone się plamy skórne, czasami pogrubione z ostrymi wypustkami lub „rogami”

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Piegami i plamami barwnikowymi

Inne istotne działania niepożądane, których częstość nie jest znana, ale które należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi:

- Czerwone, złuszczone plamy lub pierścieniowate zmiany skórne, które mogą być objawem choroby autoimmunologicznej nazywanej toczeniem rumieniowatym skóry

W związku ze znanym wpływem leku VFEND na wątrobę i nerki, czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

Odnotowano przypadki wystąpienia raka skóry u pacjentów leczonych produktem VFEND przez długi czas.

Oparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło lub promieniowanie słoneczne częściej występowały u dzieci. Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować go do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować, że konieczne są regularne wizyty kontrolne u dermatologa. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych również obserwowano częściej u dzieci.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VFEND

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: przed rozpuszczeniem przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (lodówka).

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

Niezużyta zawiesina powinna być wyrzucona 14 dni po jej przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek VFEND

- Substancją czynną leku jest worykonazol. Każda butelka zawiera 45 g proszku, po rozpuszczeniu w wodzie zgodnie z zaleceniami, objętość zawiesiny wynosi 70 ml. Jeden ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu (patrz punkt 3 Jak stosować lek VFEND).

- Pozostałe składniki to: sacharoza, krzemionka koloidalna bezwodna, tytanu dwutlenek (E171), guma ksantanowa, sodu cytrynian, sodu benzoatan (E211), kwas cytrynowy bezwodny, naturalny zapach pomarańczowy (patrz punkt 2 „VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę, benzoatan sodu i sól).

Jak wygląda lek VFEND i co zawiera opakowanie

VFEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest biały lub zbliżony do białego, po rozpuszczeniu w wodzie ma postać białej lub zbliżonej do białej zawiesiny o smaku pomarańczowym.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Wytwórca

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.