

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rekonstytucji, każdy mL roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Po rekonstytucji roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 88,74 mg sodu.

Każda fiolka zawiera 2400 mg hydroksypropylobetadeksu (Hydroksypropylo- β -cyklodekstryny (HP- β -CD)).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizowany proszek.

pH wynosi: 5,0 - 7,0

Osmolalność 530 mOsmol/kg $\pm$ 10%.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol jest substancją przeciwgrzybiczą z grupy triazoli o szerokim spektrum działania i jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i powyżej w poniższych wskazaniach:

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

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

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

Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u biorców allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych wysokiego ryzyka (ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Zaleca się monitorowanie stężenia produktu leczniczego w trakcie leczenia worykonazolem.

Worykonazol jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 50 mg i 200 mg.

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawkowania (Dorośli)

Jeśli pacjent nie toleruje dożylniej 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 stosowania profilaktycznego, 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 z niedoborem odporności 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 (ang. invasive fungal infection, IFI), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania podczas stosowania profilaktycznego 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.

Stosowanie worykonazolu w profilaktyce przez okres dłuższy niż 180 dni (6 miesięcy) wymaga starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania hydroksypropylobetadeksu podawanego dożylnie w leczeniu długotrwałym są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku Leczenia jak i Profilaktycznie

Dostosowanie dawki

Podczas stosowania profilaktycznie nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych produktów 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 konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego 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 produktu leczniczego, hydroksypropylobetadeksu. U pacjentów tych powinno stosować się doustną postać produktu leczniczego, 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 worykonazolu (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania u pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie.

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

Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem $37,5 \pm 24$ mL/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (Child-Pugh A i B), otrzymujących worykonazol, zaleca się stosowanie standardowych schematów dawek nasycających, ale dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 5.2).

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT], fosfatazy zasadowej [ALP] lub stężenie bilirubiny całkowitej > 5 razy przekraczające wartości górnej granicy normy).

Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczką. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, produkt ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania hydroksypropylobetadeksu podawanego dożylnie u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Voriconazole SaneXcel wymaga rekonstytucji oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylnej. Nie należy podawać jako bolus.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca zwyczajnego (ang. St John's Wort) może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

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

Jednoczesne podawanie alkaloidów sporyszu (ergotaminy, dihydroergotaminy), które są substratami CYP3A4 ze względu na to, że zwiększone stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może

prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu worykonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Czas trwania leczenia

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

Układ sercowo-naczyniowy

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 kardi toksycznymi 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 czterokrotnie większej niż zazwyczaj stosowana dawka dobową, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją dożylną

Reakcje takie, głównie w postaci uderzeń gorąca i nudności, obserwowano podczas podawania dożylniej 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 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 worykonazol 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 worykonazolem 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 worykonazolem, 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 worykonazolem 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 produktów 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 (ang. sun protection factor, SPF) w trakcie leczenia worykonazolem.
- *Rak kolczystokomórkowy skóry* (ang. squamous cell carcinoma, SCC)
Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym SCC *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 worykonazolem i zastosowanie alternatywnych produktów przeciwwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie worykonazolem 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 worykonazolu (patrz punkt poniżej - Leczenie długotrwałe).
- *Ciężkie niepożądane reakcje skórne*
U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe

cutaneous adverse reactions, SCAR), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle monitorowany i jeśli zmiany postępują, leczenie worykonazolem należy przerwać.

Zdarzenia 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 następującą 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 długotrwale

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 worykonazol (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

Działania niepożądane dotyczące widzenia

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

Działania niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

Pacjentów należy monitorować po kątem rozwoju nieprawidłowej czynności nerek. Powinno to obejmować 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 worykonazolem powinni podlegać ścisłej kontroli. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych obserwowano częściej u dzieci i młodzieży (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 oraz bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu doustnie.

- *Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym SCC)*
U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksycznych jest większa. Jako że odnotowano rozwój SCC, 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 produktów 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 stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Jeżeli worykonazol jest podawany jednocześnie z efawirenzem, należy zwiększyć dawkę worykonazolu do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawkę efawirenzu 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 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np.

zapalenie naczyń i naczyń. Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, 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 ewerolimus, ponieważ worykonazol znacznie zwiększa stężenie ewerolimus. 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 działań 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 alfentanilu, fentanilu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanilu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanilu), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanilu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem jest wydłużony czterokrotnie oraz, ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanilu powoduje wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanilu, może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania działań 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 działań niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 88,74 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,44% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu leczniczego odpowiada 18,64% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Voriconazole SaneXcel ma wysoką zawartość sodu. Należy to wziąć pod uwagę szczególnie w przypadku osób stosujących dietę z niską zawartością sodu.

Hydroksypropylobetadeks

U dzieci w wieku poniżej 2 lat dolne działanie kłębuszkowe może chronić przed toksycznością nerek, ale

może prowadzić do zwiększenia stężenia cyklodekstryn we krwi.
U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek może wystąpić kumulacja cyklodekstryn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym 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 substancji 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 produktami leczniczymi 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.

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

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID”, trzy razy na dobę „TID”, częstość nieokreślona „ND”). Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (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_i i AUC_{0-∞} przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna i iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy 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 do efawirenz 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenz w dawce 400 mg QD lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do zwykłego dawkowania efawirenz (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegol w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Ryfabutyna <i>[silny induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) <i>[silny induktor CYP450]</i>	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) <i>[silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca zwyczajnego <i>[induktor CYP450; induktor P-gp]</i> 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Tolwaptan <i>[substrat CYP3A]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu, podczas stałego, dobowego dawkowania. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów toksyczności.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować ten efekt. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany bezpośrednio po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 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 ściśle monitorowanie stężenia w osoczu. Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Letermowir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Worykonazol C_{max} ↓ 39% Worykonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Worykonazol C_{12} ↓ 51%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się częste monitorowanie EKG (patrz punkt 4.4).

Inhibitory kinazy tyrozynowej (w tym między innymi: aksytynib, bosutynib, kabozantynib, certynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i ścisłe monitorowanie kliniczne (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne. Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, stwarzając ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Benzodiazepiny [substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg 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-krotność W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego, Midazolam C_{max} ↑ 3,8-krotność Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krotność Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]		
Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Syrolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ewerolimus [również substrat P-gp]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego worykonazolu jednocześnie z ewerolimusem, gdyż oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)	Cyklosporyna $C_{\max}$ ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%	U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus $C_{\max}$ ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>

Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Oksykodon $C_{\max}$ ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
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 działań niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [substrat CYP2C9] Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac $C_{\max}$ ↑ 114 % Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol $C_{\max}$ ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol $C_{\max}$ ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretysteron/Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol $C_{\max}$ ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron $C_{\max}$ ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol $C_{\max}$ ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Alfentanyl AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.
Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania in vitro wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. mon-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) (w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania in vitro wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.

Tretynoina [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny oraz ryzyko reakcji niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	 Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Brak konieczności zmiany dawki
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	 Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budezonidem, i kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po odstawieniu worykonazolu (patrz punkt 4.4).
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki

Flukloksacylina [induktor CYP450]	Zgłaszano przypadki znacznego zmniejszenia stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z flukloksacyliną, należy obserwować, czy worykonazol nie utracił skuteczności u pacjenta (np. monitorując terapeutyczne działanie leku); konieczne może być zwiększenie dawki worykonazolu
--------------------------------------	--	--

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Worykonazolu 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 skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia leczenia worykonazolem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Worykonazol wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować 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 produktu leczniczego u ponad 2 000 pacjentów dorosłych (w tym 1 603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo 270 pacjentów dorosłych w badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników.

Najczęściej obserwowanymi działaniami 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 działań niepożądanych było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic, analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy lub płci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych wraz z kategoriami częstości występowania u 1 873 dorosłych pacjentów stanowiących łączną grupę z badań działania leczniczego (1 603) 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 ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		rak koleczysto-komórkowy skóry (w tym SCC <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	
Zaburzenia oka	zaburzenia 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, szumy uszne		
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 naczyń		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		
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	wysypka	złuszczone	zespół Stevensa-	toksyczne martwice	toczeń

i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamistogrudkowa, świąd, rumień, zapalenie skóry fototoksyczne**	Johnsona ⁸ , plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudek, wysypka plamista, egzema	oddzielanie się naskórka ⁸ , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	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, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu infuzji, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyżka.

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 okołoooczodołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

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

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego worykonazol do obrotu zgłaszano reakcje 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 worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (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 stosowanie worykonazolu powinno być przerwane.

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

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry (w tym SCC *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; 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% (319/1 768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży.

Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem produktu leczniczego w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia produktu leczniczego łącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z

występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Profilaktyka

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Trwałe odstawienie worykonazolu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych dotyczących wątroby, badany lek trwałe 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 reakcje 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 produktu do obrotu sugerują, że reakcje skórne (zwłaszcza rumień) mogą częściej występować u dzieci 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych wystąpiły 3 przypadki omyłkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały maksymalnie pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono

jeden przypadek 10-minutowego światłowstrętu.

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensen 121 mL/min. Substancja pomocnicza postaci dożylniej, sulfobutylbetadeks, jest hemodializowana z klirensen 37,5 mL/min $\pm$ 24 mL/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i sulfobutylbetadeksu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC03.

Mechanizm działania

Worykonazol jest produktem leczniczym 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 produktu leczniczego. 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 nieprawidłowymi wynikami badań 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. proliferans* i *Fusarium spp.*

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 zakażenia *T. beigelli*.

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

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

Stężenia graniczne

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

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

Jednakże, działanie *in vitro* worykonazolu na poszczególne gatunki *Candida* nie jest jednakowe. 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 konkretny rodzaj szczepu *Candida*. Jeśli dostępne są testy do oznaczenia lekowrażliwości, wartość MIC może być zinterpretowana na podstawie kryteriów stężenia granicznego ustalonego przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla worykonazolu. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylniej, 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 produktem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych produktem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania leczenia z powodu toksyczności.

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono trzystu siedemdziesięciu chorych (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 (ang. Data Review Committee, 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 kandydemią, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie

przeciwwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwwgrzybicze 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 produktem leczniczym 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.

Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych - skuteczność w przypadku pacjentów po HSCT bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym HSCT bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej. Za sukces uznano możliwość kontynuowania stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego przez 100 dni po HSCT (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI przez 180 dni po przeszczepieniu. Zmodyfikowana grupa, wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intent-to-treat, MITT), obejmowała 465 pacjentów po allogenicznym HSCT wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie profilaktyczne badanego produktu leczniczego rozpoczęto niezwłocznie po HSCT: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itraconazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itraconazolu.

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

Punkty końcowe badania	Worykonazol N=224	Itraconazol N=241	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI)	Wartość P
Sukces w dniu 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Sukces w dniu 180	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Zakończono co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego	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 IFI wystąpiło do dnia 180	3 (1,3%)	5 (2, %)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Potwierdzone lub prawdopodobne IFI wystąpiło do dnia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne IFI wystąpiło w trakcie stosowania badanego produktu leczniczego	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

** Różnica w odsetkach, 95% 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:

AML

Punkty końcowe badania	Worykonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Różnica w odsetkach i 95% CI
IFI 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

** Stosując margines 5%, wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority)

*** Różnica w odsetkach, 95% CI uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Kondycjonowanie mieloablacyjne

Punkty końcowe badania	Worykonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Różnica w odsetkach i 95% CI
IFI 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

** Stosując margines 5%, wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority)

*** Różnica w odsetkach, 95% CI uzyskany po dostosowaniu do randomizacji

Profilaktyka wtórna IFI – skuteczność w przypadku pacjentów po HSCT z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym HSCT, z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI, zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI w ciągu pierwszego roku po HSCT. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z uprzednim IFI, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym IFI. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego w grupie MITT wynosiła 95,5 dnia.

Potwierdzone lub prawdopodobne IFI wystąpiły w ciągu pierwszego roku po HSCT u 7,5% (3/40) pacjentów, w tym odnotowano jeden przypadek kandydemii, jeden przypadek scedosporiozy (oba były nawrotami uprzedniego IFI) i jeden przypadek zygomikozy. Współczynnik przeżycia w dniu 180 wynosił 80,0% (32/40), a po jednym 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 (ang. invasive aspergillosis, IA), 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 (ang. invasive candidiasis incl. candidaemia, ICC) i kandydozą przełyku (ang. esophageal candidiasis, EC), 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 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 pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat oraz 62,5% (5/8) u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat.

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie typu crossover z pojedynczym podaniem dawki, 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 produktu leczniczego, 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.

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

Długotrwałe stosowanie terapii dożylniej wiąże się obecnie z nieznanym ryzykiem dla bezpieczeństwa ze względu na stosowanie innego środka rozpuszczającego niż w produkcie referencyjnym.

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_T 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 jego dobrą dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów włączonych do programu leku ostatniej szansy (ang. compassionate use), 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_T) 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 produktu leczniczego jest wydalane z moczem.

Stosując radio-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 końcowej

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

Farmakokinetyka w szczególnych 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 produktu leczniczego, 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 produktu leczniczego ze względu na wiek. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem produktu leczniczego 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 od 2 do < 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_{τ}) u dzieci, uzyskiwana w następstwie podania dożylną dawkę nasycającą 9 mg/kg mc., była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylną dawkę podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę, była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu, odpowiednio, dawkę 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 dożylnie dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych odzwierciedlają zwiększoną zdolność eliminacji produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednakże, biodostępność po podaniu doustnym może ulegać zmniejszeniu u dzieci z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu dożylnie.

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek profil farmakokinetyczny hydroksypropylobetadeksu, składnika worykonazolu podawanego dożylnie, charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym od 1 do 2 godzin i nie wykazuje kumulacji po podaniu kolejnych dawek dobowych. U osób zdrowych oraz u pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek większość (> 85%) dawki 8 g hydroksypropylobetadeksu jest wydalana z moczem. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania był wydłużony w stosunku do wartości prawidłowych odpowiednio około dwu-, cztero- i sześciokrotnie. U tych pacjentów kolejne infuzje mogą powodować kumulację hydroksypropylobetadeksu aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Hydroksypropylobetadeks jest usuwany przez hemodializę, z klirensiem $37,5 \pm 24$ mL/min.

Zaburzenia czynności wątroby

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

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami produktu leczniczego, 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 produktów przeciwwrzybiczych, 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 występowania 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 produktów 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 podawanego dożylnie nośnika sulfobutyłowego β -cyklodekstryny (ang. sulphobutyl ether β -cyclodextrin, SBECD) 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 produktu leczniczego 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

Hydroksypropylobetadeks

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy skontrolować worek infuzyjny, aby upewnić się, że infuzja zakończyła się.

Produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w infuzji przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania dożylnie innych dożylnych produktów leczniczych.

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

Całkowite żywienie pozajelitowe: Podczas stosowania produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (ang. total parenteral nutrition, TPN), ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel. Do rozcieńczania produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel 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.

Chemiczna i fizyczna stabilność użytkowa została wykazana w ciągu 72 godzin w temperaturze 25°C oraz w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik, a czas przechowywania roztworu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce), o ile proszek zrekonstruowano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki rekonstrukcji produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde tekturowe pudełko zawiera 1 lub 10 fiolek.

Fiolka o pojemności 25 mL z bezbarwnego szkła typu I, z szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym wieczkiem i plastikową, czerwoną uszczelką typu *flip-off*.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Proszek należy rozpuścić w 19 mL wody do wstrzykiwań 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 fiołki nie jest on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie, fiołkę produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel 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 usunąć. Należy stosować wyłącznie przezroczyste roztwory, bez cząstek stałych.

W celu podania wymaganej objętości sporządzonego koncentratu należy dodać do zalecanego zgodnego roztworu do infuzji (szczegóły w tabeli poniżej) w celu uzyskania końcowego roztworu worykonazolu zawierającego 0,5-5 mg/mL.

Wymagane objętości koncentratu produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel, 10 mg/mL

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu produktu leczniczego Voriconazole SaneXcel (10 mg/mL) potrzebna do przygotowania:
-----------------	--

	dawka 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9,0 mL (1)	12,0 mL (1)	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	27,0 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14,0 mL (1)	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12,0 mL (1)	16,0 mL (1)	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	36,0 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18,0 mL (1)	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	40,5 mL (3)
50	15,0 mL (1)	20,0 mL (1)	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	45,0 mL (3)
55	16,5 mL (1)	22,0 mL (2)	33,0 mL (2)	44,0 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	36,0 mL (2)	48,0 mL (3)	54,0 mL (3)
65	19,5 mL (1)	26,0 mL (2)	39,0 mL (2)	52,0 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	42,0 mL (3)	-	-
75	22,5 mL (2)	30,0 mL (2)	45,0 mL (3)	-	-
80	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	48,0 mL (3)	-	-
85	25,5 mL (2)	34,0 mL (2)	51,0 mL (3)	-	-
90	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	54,0 mL (3)	-	-
95	28,5 mL (2)	38,0 mL (2)	57,0 mL (3)	-	-
100	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	60,0 mL (3)	-	-

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań

Roztworze mleczanu sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych

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

0,45% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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