

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletki zawiera 50 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki zawiera 63 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane
Każda tabletki zawiera 200 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki zawiera 251 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy około 7 mm, z wytłoczonym napisem „V50” na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie.

Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, o długości około 15,6 mm i szerokości około 7,8 mm, z wytłoczonym napisem „V200” na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Worykonazol może też być dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji, proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, jednak nie pod niniejszą nazwą handlową.

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawkowania (dorośli)

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu Voriconazole Accord, patrz niżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

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

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

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

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

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

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

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu. Jednakże, jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Efawirenz może być podawany jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenzu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenz (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczk.

U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, worykonazol należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

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

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accord związane było z występowaniem fototoksyczności, w tym reakcji, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfiria. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord.

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

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Voriconazole Accord i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Accord jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accord (patrz poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Ciężkie niepożądane reakcje skórne

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

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

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

Leczenie długotrwałe

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

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

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

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych 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

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych worykonazolem, w tym 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 przeżyta chemioterapia, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - HSCT) podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accord powinni podlegać ścisłej kontroli. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

Dzieci i młodzież

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)

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

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

| Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i> | Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania |
|--|--|---|
| Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna i iwabradyna <i>[substraty CYP3A4]</i> | Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> . | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i> | Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*</p> | <p>Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>W porównaniu do efawirenz 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%</p> | <p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenz 400 mg QD lub większą jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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 dawka początkowa efawirenz powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2 i 4.4).</p> |
| <p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]</p> | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.</p> | <p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p> |
| <p>Lurazydon [substrat CYP3A4]</p> | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.</p> | <p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p> |
| <p>Naloksegol [substrat CYP3A4]</p> | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegotu w osoczu.</p> | <p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p> |
| <p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p> | <p>Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%</p> | <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | | podawania ryfabutyiny i worykonazolu. |
| Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450] | Worykonazol C _{max} ↓ 93% Worykonazol AUC _τ ↓ 96% | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)* | Rytonawir C _{max} i AUC _τ ↔ Worykonazol C _{max} ↓ 66% Worykonazol AUC _τ ↓ 82% Rytonawir C _{max} ↓ 25% Rytonawir AUC _τ ↓ 13% Worykonazol C _{max} ↓ 24% Worykonazol AUC _τ ↓ 39% | Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu. |
| Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce) | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol AUC _{0-∞} ↓ 59% | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Tolwaptan [substrat CYP3A] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu. | Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) |
| Wenetoklaks [substrat CYP3A] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu. | Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu, podczas stałego, dobowego dawkowania. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów toksyczności. |
| | | |
| Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4] | Worykonazol C _{max} ↑ 57% Worykonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND | Nie ustalono 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 naprzemiennie po flukonazolu. |
| Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)* | Worykonazol Cmax ↓ 49% Worykonazol AUCτ ↓ 69% Fenytoina Cmax ↑ 67% Fenytoina AUCτ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol Cmax ↑ 34% Worykonazol AUCτ ↑ 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 Cmax ↓ 39% Worykonazol AUC0-12 ↓ 44% Worykonazol C12 ↓ 51% | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu. |
| Glasdegib [substrat CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc. | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się częste monitorowanie EKG (patrz punkt 4.4). |
| Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4 | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej (patrz punkt 4.4). |
| Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) | Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne. Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny | Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych. |

| | | |
|---|---|---|
| [substraty CYP2C9 i CYP3A4] | w osoczu, co może powodować wydłużenie czasu protrombinowego. | |
| Iwakaftor [substrat CYP3A4] | Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, stwarzając ryzyko nasilenia działań niepożądanych. | Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru. |
| Benzodiazepiny [substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg, i.v.) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) Inne benzodiazepiny (np. 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 klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie 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) Ewerolimus [również substrat P-gp] Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną) | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu. Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% | Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania worykonazolu jednocześnie z ewerolimusem, gdyż oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p> | <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%</p> | <p>stężenia cyklosporyny wiąże się z jej nefrotoksycznością. Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie konieczności.</p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiąże się z jego nefrotoksycznością. Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie konieczności.</p> |
| <p>Długo działające opioidy [substrat CYP3A4]</p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p> | <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon AUC_{0-∞} ↑ 3,6-krotnie</p> | <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Może być konieczne częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p> |
| <p>Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]</p> | <p>R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_τ ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_τ ↑ 103%</p> | <p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.</p> |
| <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [substrat CYP2C9]</p> <p>Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)</p> <p>Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)</p> | <p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen AUC_{0-∞} ↑ 100%</p> <p>Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak AUC_{0-∞} ↑ 78%</p> | <p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> |
| <p>Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</p> | <p>Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_τ ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_τ ↑ 41%</p> <p>Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej,</p> | <p>Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu.</p> <p>U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem,</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. | 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] Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.) | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanył AUC _{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanył AUC _{0-∞} ↑ 1,34-krotnie | Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z zastosowaniem opioidów 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 statyn. |
| Pochodne sulfonylomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonylomocznika i powodować hipoglikemię. | Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonylomocznika. |
| Alkaloidy Vinca (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4] | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów Vinca i prowadzić do neurotoksyczności. | Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów Vinca. |
| Inne inhibitory proteazy HIV (np. 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. | Może być konieczne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki. |
| Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. Non-Nucleoside | Nie przebadano klinicznie. Badania in vitro wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez | Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności |

| | | |
|---|--|--|
| Reverse Transcriptase Inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450] | NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu. | 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 nieznan. | 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-∞} ↑ 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} and 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 produktu leczniczego worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Voriconazole Accord nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem Voriconazole Accord.

Okres karmienia piersią

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

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

Voriconazole Accord 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 któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często ($\geq 1/10$) | Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|---|--|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie zatok | rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | rak kolczystokomórkowy skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry <i>in situ</i> lub choroba Bowena)* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | agranulocytoza ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość | niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia | rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | nadwrażliwość | reakcja anafilaktyczna | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy | nadczynność tarczycy | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|-------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|
| 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 | zaburzenie widzenia ⁶ | krwotok do siatkówki | choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek | zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach | | |
| Zaburzenia serca | | arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia | migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa | <i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy | |
| Zaburzenia naczyniowe | | niedociśnienie, zapalenie żył | zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|---|--|---|---|--|
| 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 i tkanki podskórnej | wysypka | złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema | toksyczno-martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńnioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) | toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | ból pleców | zapalenie stawów | | zapalenie okostnej* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | ostra niewydolność nerek, krwimocz | martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---|-----------------------|---|--|--------------------------------|---|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka | ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze | reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne | | |
| Badania diagnostyczne | | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi | | |

* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

¹ W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyzyja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Zaburzenia 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, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

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

Reakcje skórne

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

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Voriconazole Accord powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rógowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry (w tym raka kolczystkomórkowy skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów leczonych przez długi czas produktem Voriconazole Accord; mechanizm występowania nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

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

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

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci 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 był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy

otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

In vitro, worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym odporne na flukonazol *C.krusei* i odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro*

działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Skuteczność kliniczna (określana jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie) została wykazana wobec szczepów *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 niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano działanie na następujące patogeny: szczepy *Curvularia* i *Sporothrix*, ale znaczenie kliniczne tego 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 szczepów najczęściej powodujących występowanie infekcji u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością minimalnego stężenia hamującego (MIC) mniejszą niż 1 mg/L.

Jednakże, aktywność *in vitro* worykonazolu przeciw szczepom *Candida* nie jest jednorodna. Szczególnie dla *C. glabrata*, wartość MIC worykonazolu wobec szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż wobec szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować konkretny rodzaj szczepu *Candida*. Jeśli dostępne są testy przeciwgrzybicze, wartość MIC może być zinterpretowana na podstawie kryteriów stężenia granicznego ustalonego przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

EUCAST stężenia graniczne

| Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i> | Stężenie graniczne MIC (mg/L) | |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| | ≤S (wrażliwe) | >R (oporne) |
| <i>Candida albicans</i> ¹ | 0,006 | 0,25 |
| <i>Candida dubliniensis</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida glabrata</i> | IE | IE |
| <i>Candida krusei</i> | IE | IE |
| <i>Candida parapsilosis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida tropicalis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida guilliermondii</i> ² | IE | IE |
| Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem dla | IE | IE |

| | | |
|---|-----------------|-----------------|
| szczepu <i>Candida</i> ³ | | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus flavus</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| <i>Aspergillus niger</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| <i>Aspergillus terreus</i> | IE ⁵ | IE ⁵ |
| Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ⁶ | IE | IE |
| | | |
| | | |
| <p>¹ Szczepy z wartością MIC (minimalne stężenie hamujące) przekraczającą stężenie graniczne/pośrednie charakterystyczne dla drobnoustrojów oznaczanych jako S/I (ang. <i>Susceptible/Intermediate</i>) są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości na leki przeciwgrzybicze. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie uzyska się odpowiedniej ilości danych dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych izolatów, w przypadku których wartości MIC są wyższe niż aktualna wartość stężenia granicznego dla kategorii „oporny”, należy je opisywać jako odporne. Odpowiedź kliniczną wynoszącą 76% uzyskano w przypadku zakażeń wywołanych przez gatunki wymienione poniżej, gdy wartości MIC były niższe lub równe epidemiologicznym wartościom granicznym (ECOFF, ang. <i>epidemiological cut-off</i>). W związku z tym populacje <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> i <i>C. tropicalis</i> typu dzikiego uważa się za wrażliwe.</p> <p>² Wartości epidemiologiczne ECOFF dla tych gatunków są na ogół wyższe niż dla <i>C. albicans</i>.</p> <p>³ Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych PK/PD i są one niezależne od rozkładów MIC określonych gatunków z rodzaju <i>Candida</i>. Są one przeznaczone wyłącznie do stosowania w przypadku drobnoustrojów, które nie mają określonych wartości stężeń granicznych.</p> <p>⁴ Wartość w obrębie Obszaru Niepewności Technicznej (ATU, ang. <i>Area of Technical Uncertainty</i>) wynosi 2. Należy raportować jako R z uwzględnieniem następującego komentarza: „W niektórych sytuacjach klinicznych (w przypadku postaci zakażeń nieinwazyjnych) worykonazol można stosować pod warunkiem zapewnienia wystarczającej ekspozycji”.</p> <p>⁵ Wartości ECOFF dla tych gatunków są na ogół o jedno dwukrotne rozcieńczenie wyższe niż dla <i>A. fumigatus</i>.</p> <p>⁶ Nie ustalono wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem</p> | | |

Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodowym 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 lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania podawania leku z powodu toksyczności.

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

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

Zakażenia *Candida* 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 pięciu z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych - w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano, że nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41 % pacjentów.

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach szczepami 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 danymi o ograniczonej wrażliwości ocenionych patogenów.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało leczenia przeciwgrzybiczego lub była oporna na wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą.

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

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

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

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Profilaktyka wtórna inwazyjnych zakażeń grzybiczych - skuteczność w przypadku pacjentów po

przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

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

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie z pojedynczą dawką typu crossover oceniające wpływ trzech 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 QTc nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 msec.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 %. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, 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 35 % słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol (AUC_{τ}) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

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

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. 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 osobniczych.

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

worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że docelowym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły 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 leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Stosowanie worykonazolu u samców i samic szczurów w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, nie wywierało szkodliwego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w kartonowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych lub blistry jednodawkowe PVC/Aluminium w opakowaniach po 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
EU/1/13/835/001-009,

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane

EU/1/13/835/010-018,

EU/1/13/835/025-030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**
- Pytania i odpowiedzi dotyczące fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności - broszura dla fachowego personelu medycznego (FPM):
 - Stanowi poradnik dla FPM o ryzyku wystąpienia fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności, związanych ze stosowaniem worykonazolu.
 - Zawiera bieżące zalecenia dla FPM, dotyczące monitorowania tego ryzyka i zarządzania nim.
 - Przypomina FPM o stosowaniu Listy kontrolnej dla FPM i Karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz wyjaśnia sposób uzyskiwania dodatkowych kopii tych dokumentów.
- Lista kontrolna dla FPM dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności:
 - Przypomina FPM o ryzyku wystąpienia fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności, zgłoszonych po zastosowaniu worykonazolu.
 - Zawiera bieżące zalecenia dla FPM dotyczące monitorowania tego ryzyka i zarządzania nim.
 - Przypomina FPM o omówieniu z pacjentem i (lub) osobą opiekującą się pacjentem ryzyka wystąpienia fototoksyczności/raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności i ich objawów oraz o poinformowaniu o tym, jak i kiedy szukać natychmiastowej pomocy.
 - Przypomina FPM o przekazaniu pacjentowi Karty ostrzeżeń dla pacjenta.
- Karta ostrzeżeń dla pacjenta dotycząca fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry:
 - Przypomina pacjentom o ryzyku wystąpienia fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry.
 - Przypomina pacjentom o tym, kiedy i w jaki sposób zgłaszać istotne objawy przedmiotowe i podmiotowe fototoksyczności i raka skóry.
 - Przypomina pacjentom o podejmowaniu działań w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji skórnych i raka kolczystokomórkowego skóry (poprzez unikanie ekspozycji na światło słoneczne oraz noszenie odzieży chroniącej przed światłem słonecznym) oraz o informowaniu FPM o wystąpieniu istotnych zmian skórnych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE (na opakowania blistrowe dla tabletek powlekanych 50 mg – opakowania zawierające po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 50 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/835/001 2 tabletki powlekane
EU/1/13/835/002 10 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/003 14 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/004 20 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/005 28 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/007 50 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/008 56 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/009 100 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/019 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/020 14 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/021 28 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/022 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/023 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/024 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

Voriconazole Accord 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister z folii dla tabletek powlekanych 50 mg – (wszystkie opakowania blistrowe))

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord {logo}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe (na opakownia blistrowe dla tabletek powlekanych 200 mg – opakowania zawierające po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 200 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/835/010 2 tabletki powlekane
EU/1/13/835/011 10 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/012 14 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/013 20 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/014 28 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/015 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/016 50 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/017 56 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/018 100 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/025 10 x1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/026 14x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/027 28 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/028 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/029 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/13/835/030 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

Voriconazole Accord 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister z folii dla tabletek powlekanych 200 mg – (wszystkie opakowania blistrowe))

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord {logo}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane Worykonazol

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

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

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

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

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

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

Ten produkt należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voriconazole Accord

Kiedy nie stosować leku Voriconazole Accord

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

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich obecnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych. Nie wolno przyjmować leku Voriconazole Accord jednocześnie z:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Voriconazole Accord należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na inne azole.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. –W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Voriconazole Accord. Lekarz powinien także podczas stosowania leku Voriconazole Accord monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- u pacjenta rozpoznano kardiomiopatię, zaburzenia rytmu serca, wolną częstość czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QTc”.

Należy unikać jakiegokolwiek ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV) o dużym współczynniku ochrony (SPF), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV). Te środki ostrożności dotyczą także dzieci.

W czasie terapii lekiem Voriconazole Accord:

- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi
 - oparzenie słoneczne
 - wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze
 - ból kości
- Jeżeli wystąpią opisane wyżej zaburzenia skóry, lekarz może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może podjąć decyzję o konieczności regularnych wizyt. Istnieje niewielkie ryzyko, że długotrwałe stosowanie leku Voriconazole Accord może

spowodować raka skóry.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Voriconazole Accord a inne leki

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

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

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem Voriconazole Accord:

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

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

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

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

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika, np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd (stosowane w cukrzycy),
- statyny, np. atorwastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Voriconazole Accord zawiera laktozę

Jeżeli u pacjenta wcześniej stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy przed przyjęciem leku Voriconazole Accord skontaktować się z lekarzem.

Voriconazole Accord zawiera sól

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

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

3. Jak stosować lek Voriconazole Accord

Ten lek należy zawsze stosować według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

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

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

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

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

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

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

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Voriconazole Accord

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecona (lub jeśli ktokolwiek inny przyjmie tabletki) należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie po leku Voriconazole Accord. W wyniku zastosowania większej niż zalecana dawka leku Voriconazole Accord, może wystąpić nietolerancja na światło.

Pominięcie zastosowania leku Voriconazole Accord

Należy pamiętać o regularnym przyjmowaniu leku o tej samej porze dnia. W razie nieprzyjęcia jednej dawki, należy przyjąć następną dawkę o właściwej dla niej porze. Nie należy podwajać kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Voriconazole Accord

Wykazano, że regularne przyjmowanie leku Voriconazole Accord o ustalonej porze może znacząco wpływać na jego skuteczność. Nie należy samodzielnie przerywać leczenia, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Ważne jest właściwe stosowanie leku, jak opisano powyżej.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Voriconazole Accord i skontaktować się z lekarzem.

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

Inne działania niepożądane

Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

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

Częste: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- Zapalenie zatok, zapalenie dziąseł, dreszcze, osłabienie
- Mała liczba niektórych rodzajów krwinek, w tym o ciężkim przebiegu, czerwonych (czasami związana z odpornością) i (lub) białych krwinek (czasami przebiegająca z gorączką), mała

- liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi
- Małe stężenie cukru we krwi, małe stężenie potasu we krwi, małe stężenie sodu we krwi
- Niepokój, depresja, uczucie splątania, pobudzenie, bezsenność, omamy
- Drgawki, drżenie lub niekontrolowane ruchy mięśni, mrowienie lub nietypowe wrażenia czuciowe skóry, wzrost napięcia mięśniowego, senność, zawroty głowy
- Krwawienie w oku
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia, niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu o przebiegu ostrym, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy (jamy ustnej, warg oraz wokół oczu), zatrzymanie płynu w płucach
- Zaparcia, niestrawność, zapalenie warg
- Żółtaczkę, zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby
- Wysypki mogące prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry charakteryzującego się płaskim, czerwonym obszarem na skórze, pokrytym małymi zlewającymi się guzami, zaczerwienienie skóry
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach czynności nerek

Niezbyt częste: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- Objawy grypopodobne, podrażnienie i zapalenie przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego wywołujące biegunkę związaną z przyjmowaniem antybiotyku, zapalenie naczyń limfatycznych
- Zapalenie cienkiej tkanki wyściełającej wewnętrzną ściankę jamy brzusznej i obejmującej narządy w jamie brzusznej
- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne), niewydolność szpiku kostnego, zwiększona liczba eozynofiliów
- Zaburzenia czynności nadnerczy, niedoczynność gruczołu tarczycy
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie lub uczucie pieczenia rąk lub stóp
- Zaburzenia równowagi lub koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, ciężkie choroby oczu, w tym: zapalenie oczu i powiek, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące zaburzeniami widzenia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaburzenia smaku
- Niedosłuch, dzwonienie w uszach, zawroty głowy
- Zapalenie niektórych narządów wewnętrznych — trzustki i dwunastnicy, obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, niewydolność wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Zapalenie stawów, zapalenie żył pod skórą (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Zapalenie nerek, białkomocz, uszkodzenie nerek
- Bardzo szybkie bicie serca lub pomijane uderzenia serca, czasami z nieprawidłowymi impulsami elektrycznymi
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
- Skórne reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym zagrażająca życiu choroba skóry polegająca na powstawaniu bolesnych pęcherzy z towarzyszącą bolesnością skóry i błon śluzowych, w szczególności w obrębie jamy ustnej, zapalenie skóry, pokrzywka, oparzenie słoneczne lub ciężka reakcja skórna po ekspozycji na światło lub słońce, zaczerwienienie i podrażnienie

- skóry, czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, które mogą być powodowane przez małą liczbę płytek krwi, wyprysk
- Reakcja w miejscu podania wlewu
 - Reakcja alergiczna lub nadmierna odpowiedź immunologiczna

Rzadkie: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 osób

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

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

- Piegi i plamy barwnikowe.

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

- Rak skóry
- Zapalenie tkanki otaczającej kość
- Czerwone, złuszczone plamy lub pierścieniowate zmiany skórne, które mogą być objawem choroby autoimmunologicznej nazywanej toczeniem rumieniowatym skóry

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

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

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza.

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

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

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

5. Jak przechowywać lek Voriconazole Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Lek ten nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Voriconazole Accord

- Substancją czynną leku jest worykonazol.
Każda tabletką powlekana Voriconazole Accord 50 mg, zawiera 50 mg worykonazolu.
Każda tabletką powlekana Voriconazole Accord 200 mg zawiera 200 mg worykonazolu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian, stanowiące rdzeń tabletki oraz hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, trójacetyna, które stanowią otoczkę tabletki (patrz punkt 2 „Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane lub Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane zawierają laktozę i sól”).

Jak wygląda lek Voriconazole Accord i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Voriconazole Accord 50 mg są białe lub prawie białe, okrągłe, o średnicy około 7 mm, z wytłoczonym napisem „V50” na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane Voriconazole Accord 200 mg są białe lub prawie białe, owalne, o długości około 15,6 mm i szerokości około 7,8 mm, z wytłoczonym napisem „V200” na jednej stronie, bez oznaczenia na drugiej stronie tabletki.

Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane i Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek lub opakowaniach blistrów jednodawkowych (PVC/Aluminium) zawierających po 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca:

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,

Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>