

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Hikma 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 217,6 mg sodu.

Każda fiolka zawiera 3200 mg cyklodekstryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do infuzji)

Biała do białawej, liofilizowana bryłka.

Po rozpuszczeniu, pH roztworu wynosi od 4,0 do 7,0.

Osmolalność: 500± 50 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli i 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.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się, aby worykonazol w postaci roztworu do infuzji był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

Leczenie

Dorośli

Voriconazole Hikma, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Dostępny jest worykonazol w postaci farmaceutycznej do podawania doustnego wytwarzany przez innych wytwórców.

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* Dostępny jest worykonazol w postaci do podawania doustnego wytwarzany przez innych wytwórców.

** Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawki (dorośli)

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

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania, 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)

* Dostępny jest worykonazol w postaci do podawania doustnego wytwarzany przez innych wytwórców.

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

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

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

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

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

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

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia, jak i profilaktycznie.

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie 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

Voriconazole Hikma wymaga rekonstytucji oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylniej. Nie należy podawać jako bolus.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Czas trwania terapii

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

Zaburzenia sercowo – naczyniowe

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

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca:

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

W przypadku znacznego zwiększenia wartości wyników testów czynności wątroby, należy przerwać leczenie produktem Voriconazole Hikma, 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 Hikma 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 Hikma.

- 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 Hikma i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Hikma 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 Hikma (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 oddzielenie 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 Hikma należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

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

Pacjentów długotrwałe leczonych worykonazolem i korykosteroidami (w tym wziewnymi korykosteroidami, np. budezonidem, oraz korykosteroidami 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 Hikma (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 Hikma.

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 Hikma.

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 prowadzić ocenę laboratoryjną ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT*) podczas leczenia worykonazolem 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 u pacjentów w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. U dzieci i młodzieży obserwowano większą częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu dożylnie.

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

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksycznych jest większa. Jako że odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest

stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. W przypadku dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat CYP3A4)

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

Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC_r 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

Sód

Produkt leczniczy zawiera 217,6 mg sodu na fiolka co odpowiada 10,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Cyklodekstryny

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera cyklodekstryny (3200 mg cyklodekstryn w każdej fiolece, co odpowiada 160 mg/ml po rozpuszczeniu w 20 ml, patrz punkt 2 oraz 6.1), które mogą wpływać na właściwości (takie jak toksyczność) substancji czynnej lub innych leków. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa cyklodekstryn należy wziąć pod uwagę podczas wprowadzania do obrotu i oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Jako że cyklodekstryny są wydalane przez nerki, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja cyklodekstryn.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol hamuje aktywność 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), 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-∞} 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)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*	Efawirenz C _{max} ↑ 38% Efawirenz AUC _τ ↑ 44% Worykonazol C _{max} ↓ 61% Worykonazol AUC _τ ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C _{max} ↔ Efawirenz AUC _τ ↑ 17%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenu w dawce 400 mg QD lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku,

Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do zwykłego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegotu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. doustnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24%	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

	Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	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 $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Tolwaptan [substrat CYP3A]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu, podczas stałego, dobowego dawkowania. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów toksyczności.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie 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 bezpośrednio po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia w osoczu. Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej

		40 kg) (patrz punkt 4.2).
Letermowir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Worykonazol C_{max} ↓ 39% Worykonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Worykonazol C_{12} ↓ 51%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się częste monitorowanie EKG (patrz punkt 4.4).
Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne. Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, stwarzając ryzyko nasilenia reakcji niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Benzodiazepiny [substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg, i.v.) Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie) Inne benzodiazepiny (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 nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Ewerolimus [również substrat P-gp]</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Nie zaleca się stosowania worykonazolu jednocześnie z ewerolimusem, gdyż oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).</p> <p>U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiążano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></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 wiążano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></p>
<p>Długo działające opioidy [substrat CYP3A4]</p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon).</p>

	<p>klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie</p>	<p>Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>
<p>Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i></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 QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.</p>
<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat CYP2C9]</i></p> <p>Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)</p> <p>Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)</p>	<p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i></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, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.</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, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.</p>
<p>Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i></p> <p>Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.</p>
<p>Krótko działające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)</p> <p>Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie</p> <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.</p>
<p>Statyny (np. lowastatyna) <i>[substrat CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.</p>	<p>Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.</p>

Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> .
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utruty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przyпускzać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utruty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Tretynoina [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny oraz ryzyko reakcji niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki.
Digoksylna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksylna C_{max} ↔ Digoksylna AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Brak konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g)	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.

<i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>		
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	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) <i>[zwiększa pH żołądka]</i>	Worykonazol C _{max} i AUCτ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Flukloksacylina <i>[induktor CYP450]</i>	Zgłaszano przypadki znacznego zmniejszenia stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z flukloksacyliną, należy obserwować, czy worykonazol nie utracił skuteczności u pacjenta (np. monitorując terapeutyczne działanie leku); konieczne może być zwiększenie dawki worykonazolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

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

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 Hikma 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 pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo u 270 pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przetyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe nieprawidłowe wyniki 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 $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym					rak kolczysto-komórkowy skóry (w tym

torbiele i polipy)					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 rzekomo-anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe ³ , senność, omdlenie, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia ⁶	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm	

			odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych ⁹	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa-Johnsona ⁸ , zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczno-martwicze oddzielanie się naskórka ⁸ , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		ból pleców	zapalenie stawów		zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie,	reakcja w miejscu wstrzyknięcia, choroby grypopodobne		

		dreszcze			
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-niedokrwienne i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyzyja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

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

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Zaburzenia 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 elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

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

Reakcje skórne

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

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

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

Testy czynności wątroby

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

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Profilaktyka

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, 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 itraconazol. 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 itraconazolem.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych wystąpiły 3 przypadki przypadkowego 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. Substancja pomocnicza postaci dożylniej (SBECD) jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i SBECD z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się od niedawna patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

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

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

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

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

Stężenia graniczne

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

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

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

EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/L)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE

Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem dla szczepu <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ⁶	IE	IE

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

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

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

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

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

⁶ Nie ustalono wartości granicznych niezwiązanych z określonym gatunkiem.

Doświadczenie kliniczne

W 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, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci 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 jego podawania z powodu toksyczności.

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

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

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

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

Ciężkie, odporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

Fusarium spp.: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zatok a 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie. Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych, rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało poprzedniego leczenia przeciwgrzybiczego lub było na nie opornych.

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

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i 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	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	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne	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%)***

Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

Pięćdziesięcioro troje dzieci w wieku od 2 do <18 lat leczono worykonazolem w ramach dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wieloośrodkowych badań klinicznych. Do jednego badania włączono 31 pacjentów z możliwą, prawdopodobną lub rozpoznaną inwazyjną aspergilozą

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

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Eliminacja

Worykonazol jest wydalany na drodze metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% 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 dożyłne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie jednego badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie dawkę dożylną 4 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności międzyosobniczej.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe wlewy skoncentrowanych roztworów elektrolitów:
Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu leczniczego

Voriconazole Hikma nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym lub krótkotrwałym wlewem skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylny.

Całkowite żywienie pozajelitowe:

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

Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozpuszczeniu (rekonstytucji):

Wykazano, że roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 36 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano, że roztwór do infuzji uzyskany po rozcieńczeniu jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 36 godzin w temperaturze 2°C - 8°C oraz przez 3 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym kapslem z czerwoną, matową plastikową osłonką umieszczoną na górze. Opakowanie zawiera 1 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Aby zapewnić dokładne odmierzenie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.

Po rozpuszczeniu proszku w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań otrzymany roztwór jest przezroczysty.

Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć i należy podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

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

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Hikma 10 mg/ml

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

Przygotowany koncentrat można rozcieńczać w:

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1004/001 (opakowanie zawierające 1 fiolkę)

EU/1/15/1004/002 (opakowanie zawierające 5 fiolek)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 Maj 2015

Data ostatniego przedłużenia: 24 Marsz 2020

**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

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Włochy

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 reports, PSURs)**

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**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

- 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 tekturowe zawierające 1 fiolkę lub 5 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Hikma 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podawania dożylnego.
Przed zastosowaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć.
Fiolka jednorazowego użycia.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1004/001 (1 fiolka)
EU/1/15/1004/002 (5 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OG6LNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Naklejka na fiolece

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Voriconazole Hikma 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
worykonazol
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć – patrz ulotka.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Voriconazole Hikma 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji worykonazol

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Voriconazole Hikma zawiera substancję czynną worykonazol. Voriconazole Hikma 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* odporne na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

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

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

Ten lek należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voriconazole Hikma

Kiedy nie stosować leku Voriconazole Hikma:

- jeśli pacjent ma uczulenie na worykonazol lub sól sodową eteru sulfobutylowego betacyklodekstryny (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 Hikma 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),
- naloksegołem [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 przyjmowania leku Voriconazole Hikma należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku:

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

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

W czasie terapii lekiem Voriconazole Hikma:

- 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 Hikma 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 Hikma nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek Voriconazole Hikma 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 Hikma mogą zmieniać jego działanie, jak również Voriconazole Hikma 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 Hikma:

- 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 Hikma (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 ryfabutyiny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku Voriconazole Hikma, 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 Hikma, w celu upewnienia się czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenpropakumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, gliburyd 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 Hikma stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (Vinca) (np. winkrystyna i winblastyna) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aksytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) (stosowane w leczeniu nowotworów),
- tretynoina (stosowana w leczeniu białaczki),
- indynawir i inne inhibitory proteazy HIV (stosowane w leczeniu zakażenia HIV), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, delawirdyna, newirapina) (stosowane w leczeniu zakażenia HIV), (niektórych dawek efawirenzu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem Voriconazole Hikma),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanyl, fentanyl i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanyl (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy, takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak) (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach),
- letermowir (stosowany w zapobieganiu chorobie wywołanej cytomegalowirusem (CMV) po przeszczepieniu szpiku kostnego),
- iwakaftor (stosowany w leczeniu mukowiscydozy)
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Voriconazole Hikma w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem Voriconazole Hikma kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem Voriconazole Hikma, 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 Hikma 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.

Lek Voriconazole Hikma zawiera sól

Lek zawiera 217,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej w każdej fiołce. Odpowiada to 10,9% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Voriconazole Hikma zawiera cyklodekstrynę

Ten lek zawiera 3200 mg cyklodekstryny w każdej fiołce, co odpowiada 160 mg/ml, jeśli rozpuszczono w 20 ml. Jeśli pacjent ma chorobę nerek powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować lek Voriconazole Hikma

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

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

Lekarz może zmienić zalecaną dawkę w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

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

	Dożylnie
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zmniejszyć dawkę do 3 mg/kg m.c. 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:

	Dożylnie	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę

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

Voriconazole Hikma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zostanie rozpuszczony i rozcieńczony do odpowiedniego stężenia przez farmaceutę szpitalnego lub pielęgniarkę (patrz informacje podane na końcu ulotki).

Lek będzie podawany w infuzji dożylniej (do żyły) z maksymalną prędkością 3 mg/kg mc. na godzinę przez 1 do 3 godzin.

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

Pominięcie zastosowania leku Voriconazole Hikma

W związku z tym, że lek będzie podawany pod ścisłą kontrolą medyczną, pominięcie dawki wydaje się mało prawdopodobne. Jednak w razie podejrzenia pominięcia dawki leku, należy zawsze poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie stosowania leku Voriconazole Hikma

O tym, jak długo będzie podawany lek Voriconazole Hikma decyduje lekarz; jednak leczenie worykonazolem nie powinno być dłuższe niż 6 miesięcy.

Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby. W przypadku poprawy klinicznej droga podania leku może być zmieniona z dożylną na doustną.

Jeśli o przerwaniu terapii lekiem Voriconazole Hikma 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 Hikma i skontaktować się z lekarzem:

- Wysypka
- Żółtaczkę; 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, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, widzenie iskier, aura wzrokowa, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, utrata części zwykłego pola widzenia, mroczki przed oczami)
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk kończyn
- Bóle brzucha
- Trudności w oddychaniu
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Częste: mogą wystąpić nie więcej 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 nie więcej niż u 1 na 100 osób):

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

Rzadkie: mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 1 000 osób):

- Nadczynność tarczycy
- Pogorszenie czynności mózgu, które jest ciężkim powikłaniem choroby wątroby

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

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

- Piegi i plamy barwnikowe

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

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

Podczas podawania leku Voriconazole Hikma we wlewie niezbyt często dochodziło do występowania objawów niepożądanych (w tym uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, przyspieszenie czynności serca oraz uczucie braku tchu). W razie wystąpienia tych objawów lekarz może zdecydować o przerwaniu podawania leku.

W związku ze znanym wpływem leku Voriconazole Hikma 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 worykonazolem przez długi czas.

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

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy 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 Hikma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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 Hikma

- Substancją czynną leku jest worykonazol. Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu, po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami przez farmaceutę szpitalnego lub pielęgniarkę stężenie worykonazolu wynosi 10 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny.

Jak wygląda lek Voriconazole Hikma i co zawiera opakowanie

Lek Voriconazole Hikma to biała do białawej, liofilizowana bryłka.

Opakowania leku Voriconazole Hikma to 1 lub 5 szklanych fiolek zawierających proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia

Wytwórcy

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje dotyczące rozpuszczania i rozcieńczenia

Voriconazole Hikma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu.

Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.

Po rozpuszczeniu proszku w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, otrzymany roztwór jest przezroczysty.

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

Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć i należy podawać tylko przezroczyste roztwory niezawierające jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

Roztwór nie jest przeznaczony do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Hikma 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu Voriconazole Hikma (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania:				
	dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-

85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma jest niekonserwowanym, jałowym liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego użycia.

Stabilność po rozpuszczeniu (rekonstytucji):

Wykazano, że roztwór uzyskany rozpuszczeniu proszku (jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 36 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

Stabilność po rozcieńczeniu:

Wykazano, że roztwór do infuzji uzyskany po rozcieńczeniu jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 36 godzin w temperaturze 2°C - 8°C oraz przez 3 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej.

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

Roztwory do infuzji wykazujące zgodność:

Przygotowany koncentrat można rozcieńczać w:

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

Zgodność produktu leczniczego Voriconazole Hikma z innymi roztworami, niż te wymienione wyżej lub w punkcie „Niezgodności”, nie została określona.

Niezgodności:

Leku Voriconazole Hikma nie można podawać łącznie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny, dotyczy to także żywienia pozajelitowego (np. Aminofusin 10% Plus).

Z lekiem Voriconazole Hikma nie należy stosować jednocześnie preparatów krwi.

Podawanie wlewów dożylnych do żywienia pozajelitowego może odbywać się jednocześnie z Voriconazole Hikma, ale nie przez ten sam dostęp dożylny lub kaniulę.

Nie można stosować 4,2% roztworu wodorowęglanu sodu do wlewów dożylnych do rozcieńczania leku Voriconazole Hikma.