

# Charakterystyka i bezpieczeństwo stosowania dożylnych preparatów worykonazolu dostępnych na polskim rynku

## *Characteristics and safety of intravenous voriconazole preparations available on the Polish market*

Katarzyna Dominiak<sup>1</sup>, Marta Łyskawa<sup>1</sup>, Katarzyna Dettlaff<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym wprowadzonym do leczenia w 2002 roku, dostępnym w postaci tabletek powlekanych, proszku do sporządzania zawiesiny doustnej oraz proszku do sporządzania roztworów do infuzji. W przypadku leków do podania dożylnego ważne jest określenie ich trwałości w typowych rozpuszczalnikach, a także różnych opakowaniach płynów infuzyjnych. Badania określające kompatybilność leków między sobą, a także leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego są istotne dla bezpieczeństwa pacjentów, u których podaje się kilka leków dożylnych jednocześnie, co jest bardzo częstą praktyką zwłaszcza na oddziałach intensywnej terapii. Celem pracy było scharakteryzowanie preparatów worykonazolu do podania dożylnego dostępnych na polskim rynku, a także zebranie danych na temat trwałości i kompatybilności tego leku. Ponadto przedstawiono wiadomości dotyczące bezpieczeństwa podawania tych preparatów pacjentom z niewydolnością nerek oraz zaburzeniami czynności wątroby. (*Farm Współ* 2023; 16: 139-149) doi: 10.53139/FW.20231621

*Słowa kluczowe: worykonazol, cyklodekstryny, trwałość, kompatybilność, niewydolność nerek, niewydolność wątroby*

### Summary

Voriconazole is an antifungal drug launched in 2002. It is available as film-coated tablets, powder for oral suspension, and powder for infusion solutions. For intravenously administered drugs, it is vital to determine their stability in typical solvents and also in different infusion fluid packaging. Studies to determine the compatibility of drugs with each other and with parenteral nutrition admixtures are essential for the safety of patients receiving multiple intravenous drugs simultaneously. It is a widespread practice, especially in intensive care units. This study aimed to characterise the formulations of voriconazole for intravenous administration available on the Polish market. It also aimed to collect data on the stability and tolerability of this drug. In addition, the safety of using these formulations in patients suffering from renal and hepatic insufficiency is presented. (*Farm Współ* 2023; 16: 139-149) doi: 10.53139/FW.20231621

*Keywords: voriconazole, cyclodextrins, stability, compatibility, renal failure, liver failure*

### Wstęp

Worykonazol jest lekiem wprowadzonym na rynek w roku 2002 i należy do II generacji triazoli. Powstał przez modyfikację cząsteczki flukonazolu polegającą na zastąpieniu pierścienia triazolowego

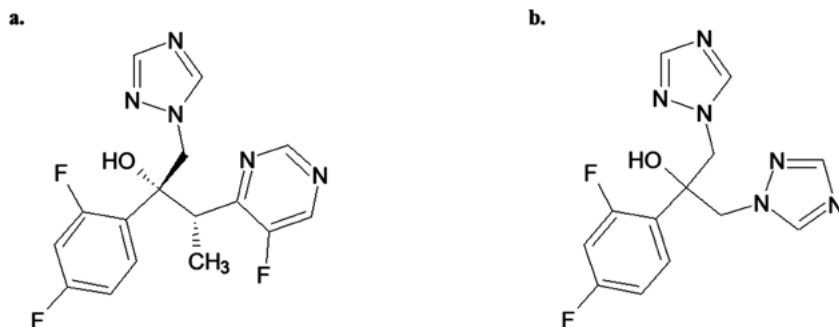
fluoropirydyną oraz dodaniu grupy  $\alpha$ -metylowej (rycina 1) [1]. Zmiany te doprowadziły do zwiększenia aktywności w porównaniu do związku pierwotnego [2]. Mechanizm działania worykonazolu, tak jak innych azoli przeciwgrzybiczych, opiera się na selektywnej

inhibicji enzymu zależnego od cytochromu P450, demetylasy 14 $\alpha$ -sterolu, biorącego udział w ważnym etapie biosyntezy ergosterolu [3]. Podczas działania leku zamiast docelowego produktu powstają toksyczne związki (metylosterole), które kumulują się w komórkach grzyba, na skutek czego dochodzi do zaburzenia przepuszczalności błony komórkowej. Reorganizacja funkcjonowania białek błonowych prowadzi do wolniejszego namnażania oraz śmierci komórki grzyba [1].

Jednym z powodów, dla których skupiono się na rozwoju worykonazolu było szerokie spektrum działania, które dawało perspektywę na zmniejszenie problemu leczenia chorób grzybiczych. Worykonazol wykazuje wysoką aktywność przeciw grzybom należącym do rodzaju *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, jak również wobec szczepów *Scedosporium* i *Fusarium*. W 2017 roku został umieszczony przez Światową Organizację Zdrowia na liście leków podstawowych w dwóch wskazaniach: inwazyjna aspergiloza i przewlekła aspergiloza płucna [4]. Uzasadnione jest również stosowanie worykonazolu w zwalczaniu chorób wywołanych przez szczepy takie jak *Acremonium spp.*, *Altenaria spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Bipolaris spp.*, *Curvularia spp.* oraz *Chrysosporium spp.* [1,3,5]. Lek wykazuje aktywność *in vitro* wobec drożdży *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii* i *Saccharomyces cerevisiae* [5]. Dodatkowo worykonazol jest skuteczny wobec niektórych pleśni opornych na amfoterycynę B [2]. Przyglądając się bliżej rodzajowi *Candida spp.*, należy zwrócić uwagę na działanie przeciwko prawie wszystkim gatunkom, również tym opornym na flukonazol. Do tej grupy zaliczamy: *C. albicans*, *C. glabrata*

(niektóre szczepy odporne na flukonazol zaczynają wykazywać oporność na worykonazol), *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* [2,5]. W przypadku rodzaju *Aspergillus spp.* udokumentowano działanie wobec: *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus* (opornego na amfoterycynę B), *A. niger*, *A. nidulans*. Aktywność w stosunku do *Scedosporium spp.* wykazano dla gatunków *S. apiospermum* i *S. prolificans* [5,6]. Za odporne lub wykazujące niewielką wrażliwość na worykonazol uznaje się grzyby należące do klasy *Zygomycetes* (*Mucor*, *Rhizopus* i *Absidia spp.*), wspomniany szczep *C. glabrata*, a także według niektórych źródeł *Sporothrix schenckii* [2,3,5].

Na szczególną uwagę zasługuje farmakokinetyka worykonazolu, który jest dostępny zarówno w postaci doustnej (jako tabletki powlekane oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) jak i preparatów do podaży dożylniej. W przypadku postaci doustnej biodostępność jest wysoka, w granicach 90-96% w zależności od przyjmowanego pokarmu lub zmienności międzyosobniczej. Zaleca się jednak podawanie leku na czczo lub w odstępie jednej godziny od posiłku, gdyż tłuszcze zmniejszają szybkość i zakres wchłaniania worykonazolu. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po upływie 1-2 h od podania [3,5]. W celu zapewnienia skuteczności działania przeciwgrzybiczego stężenie w osoczu powinno zawierać się w przedziale 1-5,5  $\mu\text{g/ml}$ , co pozwala również uniknąć niebezpiecznych działań niepożądanych [5]. Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa, co oznacza, że wielkość podawanej dawki nie jest wprost proporcjonalna do stężenia leku w organizmie oraz AUC. Zjawisko to jest tłumaczone przez udział w metabolizmie enzymów, które mogą ulegać wysyceniu. Okres biologicznego półtrwania w przypadku dawki doustnej (200 mg) oraz



Rycina 1. Budowa chemiczna flukonazolu (a) i worykonazolu (b)

Figure 1. Chemical structure of fluconazole (a) and voriconazole (b)

Tabela I. Charakterystyka dożylnych preparatów worykonazolu dostępnych na polskim rynku [6,8-14]  
 Table I. Characteristics of intravenous formulations of voriconazole available on the Polish market [6,8-14]

Preparat	Producent	Substancje pomocnicze				Parametry koncentratu*	
		Cyklodekstryna	Zawartość cyklodekstryny [mg]	Inne substancje pomocnicze	Zawartość sodu [mg]	pH	Osmolarność [mOsm/kg]
Vfend	Pfizer		3200		221,0		
Voriconazole Fosun Pharma	Fosun Pharma	sól sodowa eteru sulfobutyloвого beta-cyklodekstryny	3200 <sup>D</sup>	-	217,6	b.d.	b.d.
			3400		228,7		
Voriconazole Hikma	Hikma Farmaceutica		3200		217,6	4,0-7,0	500±50
Voriconazole Accordpharma	Accord Healthcare		b.d.	argininy chlorowodorek, sodu wodorotlenek, kwas solny	wolny od sodu#	b.d.	b.d.
Voriconazole Fresenius Kabi	Fresenius Kabi		2660	L-arginina, kwas solny, sodu wodorotlenek	69,0	b.d.	b.d.
Voriconazole Genoptim	Synoptis Pharma	hydroksypropylo-beta-deks	2400	sodu chlorek, kwas solny	88,7	5,0 – 7,0	530±10%
Voriconazole Adamed	Adamed Pharma		2600	lakttoza jednowodna	-	b.d.	b.d.

# – lek jest wolny od sodu, gdy zawiera poniżej 1 mmol Na, czyli < 23 mg; <sup>D</sup> – stopień podstawienia cyklodekstryny 0,58-0,68; b.d. – brak danych; \* – dotyczy koncentratu do infuzji sporządzonego przez rozpuszczenie liofilizatu w wodzie do wstrzykiwań do stężenia 10 mg/ml

dożylny (3 mg/kg) waha się w granicach 6-9 h jednak może ulegać zmianie [7]. Worykonazol metabolizowany jest w wątrobie przez enzymy z rodziny CYP450 – CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Jednym z głównych metabolitów jest *N*-tlenek, niewykazujący wyraźnej aktywności przeciwgrzybiczej [5]. Według badań około 80% leku wydalane jest z moczem w postaci metabolitów, 2% w postaci niezmienionej oraz 20% z kałem [3].

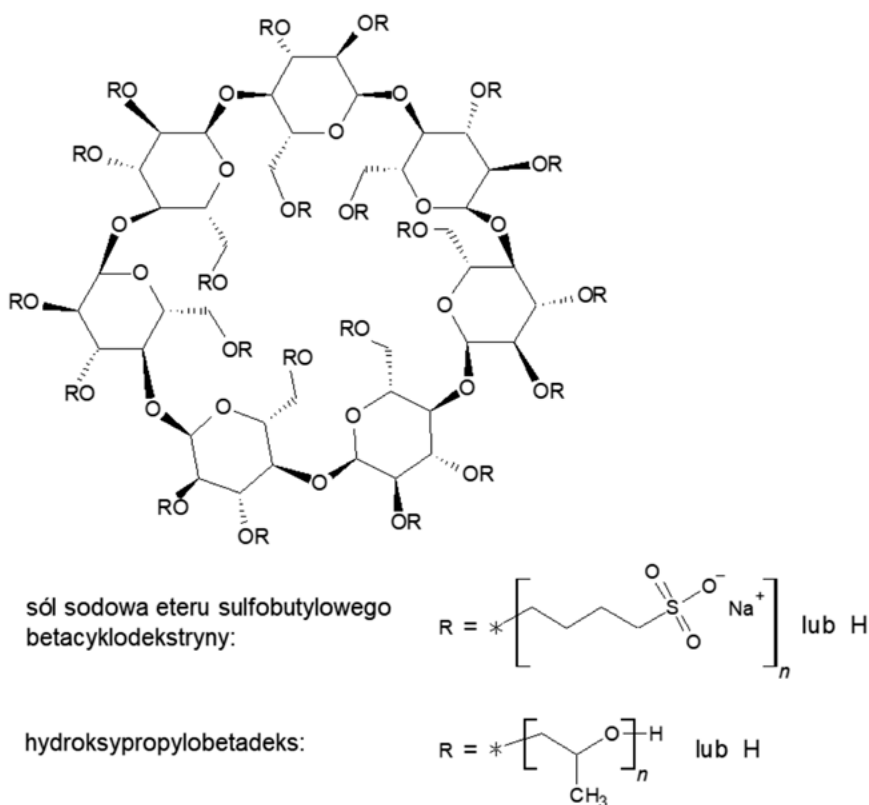
### Charakterystyka dożylnych preparatów worykonazolu

Obecnie na polskim rynku dopuszczonych do obrotu jest osiem preparatów worykonazolu w postaci proszku do infuzji, ich charakterystykę przedstawiono w tabeli I.

Worykonazol według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej należy do klasy II, czyli jest lekiem słabo rozpuszczalnym w wodzie, ale dobrze przenikalnym przez błony biologiczne. Dlatego też, we wszystkich preparatach w roli solubilizatorów zastosowano

betacyklodekstryny, które tworzą z cząsteczką leku rozpuszczalne w wodzie kompleksy inkluzyjne. W leku oryginalnym oraz trzech produktach generycznych użyto sól sodową eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny (SBE- $\beta$ -CD), a w pozostałych czterech produktach generycznych hydroksypropylobetadeks (HP- $\beta$ -CD). Strukturę tych cyklodekstryn przedstawiono na rycinie 2.

Zawartości cyklodekstryn w preparatach wahają się w przedziale 3200 – 3400 mg dla SBE- $\beta$ -CD oraz 2400 – 2660 mg dla HP- $\beta$ -CD. W produktach zawierających HP- $\beta$ -CD dodatkowo występują inne substancje pomocnicze takie jak arginina (w formie zasady lub chlorowodorku), wodorotlenek sodu, kwas solny i laktoza jednowodna (tabela I). Substancje te pełnią określoną rolę m.in. zapewniają odpowiednie ciśnienie osmotyczne (chlorek sodu), stabilizują (L-arginina) czy regulują pH (kwas solny). Porównując technologię wytwarzania trzech preparatów worykonazolu: z SBE- $\beta$ -CD, z HP- $\beta$ -CD i argininą oraz HP- $\beta$ -CD



Rycina 2. Cyklodekstryny używane jako substancje pomocnicze w dożylnych preparatach worykonazolu  
Figure 2. Cyclodextrins used as excipients in intravenous formulations of voriconazole

i chlorkiem sodu stwierdzono, że użycie HP- $\beta$ -CD powoduje obniżenie kosztów produkcji. Wykazano także, że produkty zawierające HP- $\beta$ -CD i argininę wymagają zmiany parametrów liofilizacji (obniżenia temperatury procesu), ale były najtrwalsze w testach przyspieszonego starzenia [15].

### **Badania trwałości dożylnych roztworów worykonazolu**

Lek dożylny przed podaniem musi być odpowiednio przygotowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Worykonazol w preparatach dożylnych występuje w postaci liofilizowanego proszku, a pierwszy etap obejmuje rozpuszczenie liofilizatu w 19 ml sterylnej wody do wstrzykiwań lub w 19 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Następnie, aby otrzymać stężenie w zakresie 0,5–5 mg/ml, koncentrat dodaje się do zgodnego roztworu do wlewów. Powstały koncentrat można łączyć z: 5% roztworem glukozy, 0,45% i 0,9% roztworem chlorku sodu oraz złożonym roztworem mleczanu sodu [6].

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o badaniach trwałości roztworów worykonazolu do infuzji. Na trwałość leku ma wpływ użyty rozpuszczalnik, sposób przechowywania, a także tworzywo z jakiego jest wykonane opakowanie. Worki infuzyjne mogą być wykonane z różnego rodzaju polimerów, najczęściej spotykane są worki poliolefinowe oraz worki z polichlorku winylu (PCV). Te drugie stanowią w Europie 60% worków, a w USA 80%. W jednym z badań oceniano stabilność worykonazolu w 0,9% roztworze chlorku sodu i w 5% roztworze glukozy w workach wykonanych z PCV. Badane próby przechowywane były w dwóch warunkach temperaturowych: 4-7°C i 19-24°C. Na podstawie badań ustalono, że lek był stabilny przez 11 dni w 0,9% roztworze chlorku sodu i w 5% roztworze glukozy w temperaturze 4-7°C. Natomiast w temperaturze pokojowej worykonazol był stabilny tylko przez 2 dni bez względu na użyty rozcieńczalnik. Dodatkowo wskazano, że w temperaturze 19-24°C lek może ulegać sorpcji przez worek z PCV [16].

W ramach innego eksperymentu badano worykonazol do iniekcji w 0,9% roztworze chlorku sodu oraz w 5% roztworze glukozy w poliolefinowych workach. Badane próbki były przechowywane w temperaturach 2-6°C oraz 22-28°C, w celu ochrony przed promieniami słonecznymi wykorzystywano torby nieprzepuszczające światła. Zmierzono pH wszystkich próbek, oceniano ich kolor nieuzbrojonym okiem, a także

poddano je analizie metodą HPLC. Lek był uznawany za niestabilny w przypadku, gdy jego stężenie obniżyło się poniżej 90% stężenia początkowego. Wykazano, że worykonazol był stabilny w 0,9% roztworze chlorku sodu przez 8 dni zarówno w temperaturze 2-6°C, jak i w temperaturze 22-28°C. W 5% roztworze glukozy lek był stabilny przez 6 dni przechowywania w lodówce oraz przez 4 dni przechowywania w temperaturze 22-28°C. We wszystkich przypadkach worykonazol musiał być chroniony przed promieniami słonecznymi [17].

Kolejne badanie trwałości worykonazolu w roztworach dożylnych było związane z pompami elastomerowymi, które służą do dostarczania infuzji zarówno w warunkach szpitalnych jak i ambulatoryjnych. Pompy elastomerowe zawierają elastyczny balonik, który kurcząc się zapewnia pacjentowi infuzję preparatu ze stałą szybkością. Ze względu na ich niewielki rozmiar, lekkość oraz łatwość w obsłudze są często wykorzystywane przy chemioterapii, antybiotykoterapii czy leczeniu przewlekłego i ostrego bólu [18]. Aby umożliwić podanie worykonazolu za pomocą pomp elastomerowych, określano stabilność fizykochemiczną leku w takim urządzeniu. Przygotowane roztwory do infuzji worykonazolu w 0,9% roztworze chlorku sodu i w 5% roztworze glukozy były przechowywane w pompach w trzech temperaturach: 4°C (przez 96 godzin), 25°C (przez 4 godziny) oraz 35°C (przez 4 godziny). W określonych odstępach czasowych pobierano próbki do analizy HPLC, pomiaru pH, oceny wizualnej oraz pomiaru zawartości cząstek. Dla temperatury równej 4°C stwierdzono, że badany lek był stabilny przez co najmniej 96 godzin. W przypadku temperatur wynoszących 25 i 35°C worykonazol był stabilny przez 4 godziny. Maksymalny spadek zawartości leku w tych warunkach nie przekroczył 3% zawartości początkowej. Chociaż stwierdzono adsorpcję leku przez analizowany wyrób medyczny, oceniono ją jako niewielką i nie wpływającą na skuteczność terapii. Tym samym badania dostarczyły informacji, że badany lek może być podawany za pomocą pomp elastomerowych [19].

### **Badania kompatybilności preparatów worykonazolu**

W dostępnej literaturze można znaleźć informacje na temat badań kompatybilności worykonazolu z antybiotykami, lekami przeciwgrzybiczymi i innymi preparatami. Znalaziono na ten temat 11 publikacji wydanych w latach 2008-2021 (tabela II). W badaniach tych wszystkie próbki były przygotowane w stosunku

1:1, gdyż uznaje się, że w takim stosunku dochodzi do mieszania się preparatów przy użyciu łącznika Y, gdy zostanie zastosowana ta sama szybkość podaży dwóch leków [20]. Po połączeniu leki były przechowywane w temperaturze pokojowej (23°C), a ocena kompatybilności była przeprowadzana w różnych punktach czasowych, zarówno po 15 minutach, jak i po jednej, dwóch, trzech i czterech godzinach. W trakcie badań oceniano próbki wizualnie nieuzbrojonym okiem [21-29] lub za pomocą mikroskopu [30], wyznaczano zmętnienie [21-24,28,29], mierzono absorbancje za pomocą spektrofotometru [31], określano liczbę cząstek [21-26,30] oraz pH [28]. Próbkę były uznane za niekompatybilne w przypadku wykrycia cząstek stałych, zmętnienia roztworu, zmiany barwy czy wzrostu zmętnienia powyżej 0,5 NTU. Dodatkowo zmiany wartości pH miały za zadanie potwierdzić niezgodności wykryte w trakcie pomiarów zmętnienia oraz zwracano uwagę, czy przekroczyły zakres uznany w tym badaniu za bezpieczny (pH: 4-9). We wszystkich przytoczonych

badaniach worykonazol był zgodny z badanymi lekami [21-32].

Często pacjenci wymagający żywienia pozajelitowego równocześnie otrzymują leki z różnych grup terapeutycznych. Jednakże z uwagi na złożony skład mieszanin do żywienia pozajelitowego może dochodzić do niezgodności fizykochemicznych między preparatami. Badania przeprowadzone w latach 2017-2019 oceniały kompatybilność worykonazolu z trzema mieszaninami do żywienia pozajelitowego: SmofKabiven, Nutriflex Lipid Special i Nutriflex Omega Special oraz stabilność leku w aktywowanej mieszaninie. Wybrane do badań mieszaniny produkowane są przez dwóch wytwórców w trójkomorowych workach (aktywowanych przez połączenie komór), a także charakteryzują się odmiennym składem jakościowym i ilościowym. SmofKabiven różni się od pozostałych dwóch mieszanin stężeniami wszystkich składników odżywczych i mineralnych oraz dodatkiem oleju rybnego w składzie emulsji tłuszczowej. Gęstość

Tabela II. Dożylnie preparaty kompatybilne z worykonazolem [21-32]

Table II. Intravenous formulations compatible with voriconazole [21-31]

Lek, z którym badana była zgodność				Worykonazol		Pozycja piśmiennictwa
Nazwa	Producent	Badane stężenie [mg/ml]	Rozpuszczalnik	Producent	Badane stężenie [mg/ml]	
Anidulafungina	Vicuron Pharmaceuticals	0,5	G5	Pfizer	4	21
Ceftarolina	Forest Laboratories	2,22	G5, NS, RL	Pfizer	4	22
Ceftobiprol	Johnson & Johnson	2	G5, NS, RL	Pfizer	4	23
Dorypem	Johnson & Johnson	5	G5, NS, RL	Pfizer	4	24
Heparyna	Sanofi	208*	G5	Pfizer	8	31
Kaspofungina	Merck & Co.	0,5	NS	Pfizer	2	30
		0,7			4	29
Kloksacylina	Sterimax	100	W	Pfizer	10	25
Meropenem	Fresenius Kabi	50	W	Sandoz	10	27
Tiamina	Laboratoires DB Pharma	0,2	G5	Pfizer	8	31
Płyn Ringera	Baxter	–	–	Sandoz	10	26
Imipenem/ cylastatyna/ relebaktam	Merck & Co.	5	G5, NS	b.d.	5	28

\*UI/ml; G5 – 5% roztwór glukozy; NS – 0,9% roztwór chlorku sodu; RL – roztwór Ringera z mleczanami; W – woda do iniekcji

kaloryczna SmofKabivenu wynosi 1116 kcal/l. Nutriflex Lipid Special oraz Nutriflex Omega Special różnią się jedynie typem emulsji tłuszczowej, tzn. Nutriflex Omega Special zawiera oprócz średnio i długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych triglicerydy kwasów omega-3, gęstość kaloryczna preparatów wynosi odpowiednio 1175 i 1184 kcal/l.

Przygotowanie prób obejmowało dodanie worykonazolu do wybranych mieszanin w różnych dawkach, otrzymując stężenia leku w mieszaninie 0,05; 0,25; 0,5 mg/ml. Następnie były one przechowywane w temperaturach wynoszących 4, 24 i 37°C. Ocena próbek była przeprowadzana w kilku punktach czasowych i obejmowała obserwację wizualną za pomocą mikroskopu, pomiar pH oraz określenie wielkości cząstek lipidów. Dodatkowo wykorzystano chromatografię cieczową z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) do analizy jakościowej i ilościowej. Dla badanych próbek w temperaturze 4 i 24°C nie zaobserwowano zmiany barwy, zmętnienia lub osadu po tygodniowym przechowywaniu. W przypadku próbek przechowywanych w 37°C widoczne było jedynie żółte zabarwienie. Bez względu na stężenie worykonazolu, rodzaj mieszaniny, warunki oraz czas przechowywania wartość pH znajdowała się w zakresie między 5,48 a 5,55. Dla wszystkich badanych próbek wielkość cząstek lipidów spełniała przyjęte kryteria. Wykorzystanie LC-MS/MS pozwoliło potwierdzić stabilność fizykochemiczną worykonazolu z wybranymi mieszaninami i podczas tygodniowego przechowywania z mieszaninami, nie wykryto też produktów rozkładu leku. Niestety autorzy nie skomentowali faktu pojawienia się żółtego zabarwienia podczas przechowywania w najwyższej temperaturze, jednakże nie były to warunki stosowane w praktyce ani dla przechowywania, ani podawania żywienia pozajelitowego [32].

### Stosowanie u chorych z niewydolnością nerek

Zaobserwowano, że SBE- $\beta$ -CD u niektórych pacjentów poddawanych leczeniu zwiększonymi dawkami, może wykazywać ryzyko kumulacji oraz wakuolizacji kanalików nerkowych [33,34]. Do grupy ryzyka przede wszystkim zaliczane są osoby z ostrym uszkodzeniem nerek oraz ostrą i umiarkowaną niewydolnością nerek. SBE- $\beta$ -CD wydalaný jest głównie przez filtrację kłębuszkową w nerkach, a jego objętość dystrybucji ( $V_d$ ) zbliżona jest do wartości 0,2 l/kg, odpowiadającej objętości dystrybucji wody zewnątrzkomórkowej [35]. W przypadku prawidłowej pracy

nerek dochodzi do sprawnego wydalania substancji z organizmu jednak gdy klirens kreatyniny ( $CL_{CR}$ ) jest mniejszy niż 50 ml/min, należy brać pod uwagę możliwość kumulacji [35,36].

Przeprowadzono wielośrodkową, otwartą analizę w grupach równoległych dotyczącą magazynowania nośnika dożylnych preparatów worykonazolu. Określano również jego efekty u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek, nie kwalifikujących się do leczenia doustnymi preparatami, a także u pacjentów zdrowych. Badanie porównujące farmakokinetykę dożylnego worykonazolu w SBE- $\beta$ -CD u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek oraz zdrowych, przeprowadzono w grupie mężczyzn przydzielonych do odpowiedniej kategorii pod względem  $CL_{CR}$ . Za umiarkowaną niewydolność przyjęto wartość  $CL_{CR}$  mieszczącą się w zakresie 30-50 ml/min oraz prawidłową w wielkości  $CL_{CR} \geq 80$  ml/min. Każda z podgrup liczyła po 6 osób w przedziale wiekowym 28-68 lat. Pacjenci poddani badaniu przyjmowali worykonazol dożylnie, w postaci dwóch dawek po 6 mg/kg worykonazolu (zawartość SBE- $\beta$ -CD wynosiła 96 mg/kg) w odstępach 12 godzin. Następnie przez kolejne 6 dni aplikowano dawki podtrzymujące w ilości 3 mg/kg (zawartość SBE- $\beta$ -CD wynosiła 48 mg/kg). Zauważono, że wyższe stężenia SBE- $\beta$ -CD występowały u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dodatkowo wykazano, że w grupie z nieprawidłową czynnością nerek występowała większa całkowita ekspozycja na nośnik,  $C_{max}$  i wydłużony  $t_{1/2}$ . Pacjenci opisywali również niepożądane efekty terapii, takie jak suchość jamy ustnej, zaburzenia widzenia, halucynacje. Ostatecznie wyniki badań wskazywały na zmianę farmakokinetyki SBE- $\beta$ -CD u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek w porównaniu z grupą zdrowych [37].

Przedmiotem innego badania było porównanie bezpieczeństwa i tolerancji leków stosowanych w leczeniu kandydami u pacjentów z niewydolnością nerek. Autorzy skupili się na terapii worykonazolem, amfoterycyną B i flukonazolem. Do grupy objętej badaniem zakwalifikowano 370 osób, z czego 41 leczono worykonazolem w postaci dożylną z SBE- $\beta$ -CD. W badanej grupie znajdowały się osoby zarówno z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{CR}$  od 30 do 50 ml/min) oraz ciężką niewydolnością nerek ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). Pierwszego dnia stosowano dawkę 6 mg/kg m.c. co 12 h, później zmniejszono tą wartość do 3 mg/kg. Czwartego dnia chorzy mieli możliwość rozpoczęcia leczenia doustnym preparatem worykonazolu (200 mg). Negatywne zmiany

odnoszące się do pracy nerek wykazało 54% badanych poddanych terapii worykonazolem, co nie odbiegało znacznie od wyników otrzymanych w przypadku terapii amfoterycyną B i flukonazolem. Poważne działania niepożądane były zgłaszane przez 76% pacjentów otrzymujących worykonazol, a w grupie leczonej amfoterycyną lub flukonazolem odsetek ten wynosił 81%. Do tego typu działań niepożądanych związanych z podawanym dożylnie preparatem worykonazolu zawierającym SBE- $\beta$ -CD zaliczono wstrząs septyczny, zatrzymanie akcji serca, a także komorowe zaburzenia rytmu. Po zakończeniu terapii stężenie kreatyniny w surowicy zmalało, a klirens kreatyniny wzrósł. Ostateczne wyniki nie były wystarczające by określić dokładny stopień toksyczności SBE- $\beta$ -CD na czynność nerek, jednak wykazały, że stosowanie dożylnych preparatów worykonazolu nie powoduje poważniejszych działań niepożądanych niż równoległe prowadzone terapie amfoterycyną B oraz flukonazolem [38].

W Tokio, retrospektywnemu badaniu nad kumulacją SBE- $\beta$ -CD poddano grupę 101 pacjentów hematologicznych, którzy w latach 2009-2017 leczenia byli dożylnymi preparatami worykonazolu przez co najmniej 7 dni. Z badania wykluczono osoby z ciężką niewydolnością nerek i przeprowadzono analizy jedno- i wieloczynnikowe stosując model regresji logistycznej. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy był zauważalny u 13 pacjentów i wynosił ponad 150%. Zaobserwowano wyraźną proporcjonalność między skumulowanymi dawkami i pogorszeniem pracy nerek, a zmianami stężenia kreatyniny. Zebrane dane wykazały korelację powstawania uszkodzeń w strukturze nerek z nagromadzeniem SBE- $\beta$ -CD w ilości >6400 mg (terapia preparatem firmy Pfizer) [39].

Podsumowując, nie ma podstaw do wyłączenia SBE- $\beta$ -CD ze składu dożylnych preparatów worykonazolu, a tak rozległych badań z preparatami zawierającymi HP- $\beta$ -CD nie prowadzono. Kumulacja cyklodekstryn u osób zdrowych praktycznie nie występuje, a w przypadku osób z niewydolnością nerek, nie wpływa ona znacząco na funkcjonowanie nerek [38,40]. Jednakże w takich przypadkach konieczna jest stała kontrola stężenia kreatyniny i ewentualna zmiana przebiegu terapii wraz ze stosowanym lekiem [37].

### **Stosowanie u chorych z zaburzeniami funkcjonowania wątroby**

Wątroba odgrywa kluczową rolę w metabolizmie worykonazolu, zaburzenia działania narządu mogą

zwiększać stężenie leku w osoczu i prowadzić do pojawienia się działań niepożądanych, w tym pogłębiać uszkodzenie wątroby. Zgodnie z zaleceniami producentów leków z worykonazolem u pacjentów ze słabo lub umiarkowanie zaawansowaną marskością wątroby (w skali Child-Pugh: A i B) nie należy zmieniać wielkości dawki nasycającej. Jedynie dawka podtrzymująca powinna być zmniejszona o połowę. W przypadku ciężkiej przewlekłej marskości wątroby (Child-Pugh C) bezpieczeństwo stosowania leku nie zostało określone [6,41]. W ostatnich latach naukowcy podjęli się zadania by określić optymalną dawkę worykonazolu u pacjentów z zaburzeniami wątroby [41-44].

W trakcie prospektywnego, obserwacyjnego badania charakteryzowano farmakokinetykę worykonazolu po podaniu dożylnym u 51 pacjentów z inwazyjną aspergilozą i zaburzeniami wątroby. Niewydolność wątroby u wybranych osób została sklasyfikowana zgodnie ze skalą Child-Pugh. Pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą wynoszącą 300 mg co 12 godzin w ciągu pierwszej doby, a następnie dawkę podtrzymującą 200 mg również co 12 godzin. Stężenie worykonazolu w pobranych próbkach było określane za pomocą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Wyznaczono, że głównie u pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh klirens leku był zmniejszony, natomiast biologiczny okres półtrwania wydłużony. Taka sytuacja może prowadzić do wystąpienia poważnych działań niepożądanych u pacjentów. Dlatego też dawkowanie worykonazolu powinno być dobierane indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania zaburzeń wątroby [41].

W latach 2018 – 2020 przeprowadzono prospektywne badanie, do którego włączono 26 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i znajdujących się na oddziale intensywnej terapii. W trakcie eksperymentu oceniano farmakokinetykę leku oraz określano optymalne dawkowanie. Dawka nasycająca wynosiła 300 mg co 12 godzin w trakcie pierwszej doby, natomiast dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, później dawki ustalano na podstawie stężenia worykonazolu w osoczu. Przyjmowano, że stężenie terapeutyczne leku powinno wynosić między 2 mg/l a 6 mg/l. U części pacjentów zaobserwowano działania niepożądane obejmujące zawroty głowy, zaburzenia widzenia oraz omamy. Jednocześnie u tych osób mediana stężenia worykonazolu była znacznie wyższa niż u osób, u których nie wystąpiły działania niepożądane (odpowiednio 6,5 i 2,3 mg/l). Wyznaczono,



że objętość dystrybucji zależy od masy ciała pacjenta, natomiast klirens związany jest ze stopniem zaawansowania niewydolności wątroby. Określono, iż dawka nasycająca równa 5 mg/kg co 12 godzin umożliwi osiągnięcie stężenia terapeutycznego w ciągu pierwszej doby. Następnie dawka podtrzymująca powinna być dobrana w zależności od patogenu i jego wrażliwości na worykonazol. Dla pacjentów zakwalifikowanych do klasy A i B (w skali Child-Pugh) dawka powinna mieścić się w zakresie 100-200 mg, natomiast w przypadku klasy C dawka ta powinna wynosić od 50 do 100 mg co 12 godzin. Co więcej należałoby monitorować stężenie maksymalne w osoczu w celu ograniczenia działań niepożądanych [42,43].

Na terenie Chin w latach 2015-2020 przeprowadzono wielośrodkowe, retrospektywne badanie. W trakcie jego trwania określano farmakokinetykę worykonazolu i wpływ poszczególnych parametrów na rozwój hepatotoksyczności u pacjentów. Uszkodzenie wątroby było klasyfikowane na podstawie wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, fosfatazy alkalicznej oraz bilirubiny całkowitej. Do badania włączono 363 pacjentów leczonych worykonazolem dożylnie, doustnie lub oboma drogami jednocześnie. Najczęściej otrzymywali oni dawkę leku 400 mg na dzień przez średnio 13 dni. Stężenie minimalne wahało się w granicach od 0,1 do 18,7 mg/ml. Na wielkość  $C_{min}$  miała wpływ droga podania leku. Hepatotoksyczność obserwowano aż u 101 pacjentów, z czego u 53 rozwinęło się uszkodzenie wątroby 2. stopnia, u 40 osób 3. stopnia, natomiast u pozostałych 4. stopnia. Wykazano, że uszkodzenie wątroby było powiązane ze stężeniem minimalnym worykonazolu, a także jednoczesnym podawaniem tigecykliny lub sulfametoksazolu z trimetoprimem oraz wstrząsem septycznym. Monitorowanie stężenia terapeutycznego worykonazolu powinno być wykonywane w początkowym etapie leczenia w celu ograniczenia uszkodzeń wątroby. W przypadku zaburzeń czynności narządu należałoby odstawić lek, dostosować schemat dawkowania lub włączyć środki hepatoprotekcyjne [44].

## Podsumowanie

Przyjmuje się, że 1/3 błędów lekowych występujących w trakcie wydawania oraz podawania preparatów wynika z niewiedzy teoretycznej, nieprzestrzegania przyjętych standardów, a także braku umiejętności praktycznych. Częstość występowania błędów jest

skorelowana z potrzebą wstępnego przygotowania leków oraz wymaganej drogi podania, a najbardziej narażone na błędy medyczne są osoby przebywające na OIOM-ie. Warto również zwrócić uwagę, że więcej błędów występuje w trakcie podawania leków pozajelitowych, aniżeli leków dojelitowych. Do najważniejszych nieprawidłowości związanych z dostarczaniem tych pierwszych należy niezachowanie dostatecznych warunków higienicznych, zły czas podawania oraz łączenie leków niekompatybilnych ze sobą. Dlatego też, ważne jest poznanie danych na temat stabilności podawanych roztworów infuzyjnych i ich zgodności z innymi lekami oraz materiałem pojemnika, w którym są przechowywane. Należy także zwrócić uwagę na różnice w składzie substancji pomocniczych preparatów różnych producentów (zamienników). W przytoczonych badaniach trwałości i kompatybilności wykorzystywano preparaty firmy Pfizer lub Sandoz. Oba produkty jako substancję pomocniczą zawierają SBE- $\beta$ -CD w ilości odpowiednio 3200 mg i 3400 mg. Substancja ta występuje jeszcze w produktach Fosun Pharma i Hikma Farmaceutica. Pozostałe cztery dostępne preparaty na rynku polskim zawierają HP- $\beta$ -CD, a także inne substancje pomocnicze (tabela I), z tego względu nie można przewidzieć zachowania tych preparatów w opisywanych warunkach i dane zebrane w w/w badaniach są dla nich niereprezentatywne. W przypadku worykonazolu istotne są także ograniczenia stosowania oraz środki ostrożności, które należy wdrożyć u grup pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek i wątroby. W tych grupach pacjentów dożylna terapia worykonazolem musi być monitorowana nie tylko stężeniem leku w osoczu w związku z jego nieliniową farmakokinetyką, ale też stężeniem biochemicznych markerów niewydolności narządów.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Dettlaff

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 46

✉ dettlaff@ump.edu.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(4):485-97.
2. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):630-7.
3. Donnelly JP, De Pauw BE. Voriconazole – A new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:107-17.
4. Lista leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia 2017: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273826> [data dostępu: 23.07.2023].
5. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: How to use this antifungal agent and what to expect. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:786-95.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vfend: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information_en.pdf) [data dostępu: 23.07.2023].
7. Kosicka K, Nosal P, Głowska FK. Worykonazol-bezpieczeństwo stosowania oraz wskazania do terapii monitorowanej/ Voriconazole-safety and indications to therapeutic drug monitoring. *Farm Współ.* 2013;6:1-6.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Fosun Pharma: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42672/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Sandoz roztwór do infuzji: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/31701/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Hikma: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voriconazole-hikma-previously-voriconazole-hospira-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voriconazole-hikma-previously-voriconazole-hospira-epar-product-information_en.pdf) [data dostępu: 23.07.2023].
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Accordpharma: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35215/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35168/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Genoptim: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33738/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazol Adamed: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34023/characteristic> [data dostępu: 23.07.2023].
15. Şahin A, Çilingiroğlu GY, Çatak T, et al. Comparative evaluation of lyophilized voriconazole formulations marketed in European Union. *J Res Pharm.* 2023;27:120-9.
16. Adams AIH, Morimoto LN, Meneghini LZ, et al. Treatment of invasive fungal infections: Stability of voriconazole infusion solutions in PVC bags. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(5):400-4.
17. Sahraoui L, Chiadmi F, Schlatter J, et al. Stability of voriconazole injection in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections. Stability of voriconazole injection in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(15):1423-6.
18. Thiveaud D, Demazieres V, Lafont J. Comparison of the performance of four elastomeric devices. *Eur J Hosp Pharm Pract.* 2005;11:54-6.
19. Harmanjeet H, Zaidi STR, Ming LC, et al. Physicochemical stability of voriconazole in elastomeric devices. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25: 88-92.
20. Allen LV Jr, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm.* 1977;34(9):939-43.
21. Trissel LA, Ogundele AB. Compatibility of anidulafungin with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(8):834-7.
22. Singh BN, Dedhiya MG, DiNunzio J, et al. Compatibility of ceftaroline fosamil for injection with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:2163-9.
23. Chan P, Bishop A, Kupiec TC, et al. Compatibility of ceftobiprole medocaril with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:1545-51.
24. Brammer MK, Chan P, Heatherly K, et al. Compatibility of doripenem with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:1261-5.
25. Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of cloxacillin sodium with selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Hosp Pharm.* 2015;50:214-20.
26. Vallée M, Barthélémy I, Friciu M, et al. Compatibility of Lactated Ringer's injection with 94 selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Hosp Pharm.* 2021;56:228-34.
27. Lessard JJ, Caron E, Schérer H, et al. Compatibility of Y-Site injection of meropenem trihydrate with 101 other injectable drugs. *Hosp Pharm.* 2020;55:332-7.
28. Ghazi IM, El Nekidy WS, Asay R, et al. Simultaneous administration of imipenem/ cilastatin/relebactam with selected intravenous antimicrobials, a stewardship approach. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233335.
29. Chan P, Heatherly K, Kupiec TC, et al. Compatibility of caspofungin acetate injection with other drugs during simulated Y-Site coadministration. *Int J Pharm Compd.* 2008;12(3):276-8.

30. Condie CK, Tyler LS, Barker B, et al. Visual compatibility of caspofungin acetate with commonly used drugs during simulated Y-site delivery. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:454-7.
31. D'Huart E, Vigneron J, Demoré B. Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in intensive care units: an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2019;4:29-40.
32. Reber E, Neyer P, Schönenberger KA, et al. Physicochemical stability and compatibility testing of voriconazole in all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1447.
33. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, et al. Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. *BMC Infect Dis.* 2013;13:14.
34. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:913-21.
35. Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfbutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2015;19(1):32.
36. Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al. Pharmacokinetics of sulfbutylether-b-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplan.* 2012;27:1207-12.
37. Abel S, Allan R, Gandelman K, et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of Voriconazole in Renally Impaired Subjects Two Prospective, Multicentre, Open-Label, Parallel-Group Volunteer Studies. *Clin Drug Invest.* 2008;28(7):409-20.
38. Oude Lashof AML, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3133-7.
39. Yasu T, Konuma T, Kuroda S, et al. Effect of cumulative intravenous voriconazole dose on renal function in hematological patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e00507-18.
40. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol.* 2006;6:6.
41. Tang D, Yan M, Song B li, et al. Population pharmacokinetics, safety and dosing optimization of voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:1890-902.
42. Lin XB, Huang F, Tong L, et al. Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective study in the intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 2020;93:345-52.
43. Lin XB, Lui KY, Guo PH, et al. Population pharmacokinetic model-guided optimization of intravenous voriconazole dosing regimens in critically ill patients with liver dysfunction. *Pharmacotherapy.* 2022;42(1):23-33.
44. Wang T, Miao L, Shao H, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring and hepatotoxicity in critically ill patients: A nationwide multi-centre retrospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(5-6):106692.