

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Richter, 50 mg, tabletki powlekane  
Voriconazole Richter, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voriconazole Richter, 50 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg worykonazolu.

Voriconazole Richter, 200 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Voriconazole Richter, 50 mg, zawiera maksymalnie 59,525 mg laktozy (w postaci 62,665 mg laktozy jednowodnej).

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Voriconazole Richter, 200 mg, zawiera maksymalnie 238,128 mg laktozy (w postaci 250,650 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Voriconazole Richter, 50 mg, tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 7 mm, z wygrawerowanym oznaczeniem „V50” po jednej stronie, druga strona bez oznaczeń.

Voriconazole Richter, 200 mg, tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane o długości około 15,6 mm i szerokości 7,8 mm, z wygrawerowanym oznaczeniem „V200” po jednej stronie, druga strona bez oznaczeń.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- leczeniu inwazyjnej aspergilozy,
- leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,
- leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*),
- leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

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

Profilaktyka 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).

Voriconazole Richter jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 50 mg oraz tabletek powlekanych o mocy 200 mg. W obrocie znajdują się również inne postaci leku zawierające worykonazol, takie jak proszek do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

### Leczenie

#### *Dorośli*

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

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

### Czas trwania leczenia

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

### Dostosowanie dawki (dorośli)

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

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

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

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

Ponieważ zalecany schemat dawkowania w tej populacji dzieci wymaga rozpoczęcia leczenia za pomocą dożylnej dawki nasycającej, stosowanie w monoterapii produktu leczniczego Voriconazole Richter w postaci tabletek powlekanych nie jest właściwe dla tej grupy pacjentów. Należy zastosować właściwy dożylny produkt leczniczy zawierający worykonazol.

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

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

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

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

### *Dawkowanie*

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

Patrz tabele leczenia powyżej.

### *Czas trwania profilaktyki*

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

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

### Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

#### *Dostosowanie dawki*

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

#### *Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania*

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

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

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

#### *Podeszły wiek*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z miernie lub umiarkowanie zaawansowaną marskością wątroby (klasa A i B wg. Child-Pugh), 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 (klasa C wg. Child-Pugh).

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 nad potencjalnym ryzykiem. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

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

Ponieważ zalecany schemat dawkowania w tej populacji dzieci wymaga rozpoczęcia leczenia za pomocą dożylną dawkę nasycającą, stosowanie w monoterapii produktu leczniczego Voriconazole Richter w postaci tabletek powlekanych nie jest właściwe dla tej grupy pacjentów. Należy zastosować właściwy dożylny produkt leczniczy zawierający worykonazol.

#### *Dzieci w wieku poniżej 2 lat*

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

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Voriconazole Richter powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitem, ponieważ te produkty lecznicze mogą znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Nadwrażliwość

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

##### Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, szczególnie 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 zalecona dawka dobową, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

##### Hepatotoksyczność

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

##### Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci otrzymujący 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 produktem leczniczym Voriconazole Richter oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania terapii powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, w przypadku, gdy wyniki testów czynności wątroby się nie zmieniają.

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

#### 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 ostrą niewydolność 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

U pacjentów należy monitorować czynność nerek pod kątem wystąpienia nieprawidłowych wartości. Postępowanie to powinno obejmować ocenę laboratoryjną ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

#### Monitorowanie czynności trzustki

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

#### Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona. Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i, jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Richter należy przerwać.

Dodatkowo leczenie worykonazolem związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych, w tym piegów, plam barwnikowych oraz rogowacenia słonecznego oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania 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 przed światłem (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Richter.

#### 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 produkt leczniczy Voriconazole Richter (patrz punkty 4.2 i 5.1). Przedstawione poniżej ciężkie działania niepożądane zaobserwowano w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem:

Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. Squamous cell carcinoma) został zaobserwowany u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Richter i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Zawsze, gdy leczenie produktem leczniczym Voriconazole Richter jest kontynuowane mimo występowania zmian chorobowych związanych z fototoksycznością, 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 Richter.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej 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 leczniczym Voriconazole Richter.

#### 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. Produkt leczniczy Voriconazole Richter jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 14 lat (o masie ciała  $\geq 50$  kg) lub starszych (w wieku od 15 do 17 lat, niezależnie od masy ciała).

U dzieci i młodzieży obserwowano zwiększoną częstość występowania podwyższonej aktywności enzymów wątroby (patrz punkt 4.8). Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Dostępność biologiczna 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.

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

#### Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

#### Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

#### Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i 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 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).

#### Krótkodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanylu, fentanylu i innych krótkodziałających 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).

#### Długodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć redukcję dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas jednoczesnego 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 jednoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie  $C_{max}$  oraz  $AUC_T$  worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Tabletki powlekane produktu leczniczego Voriconazole Richter zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### **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.

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  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  i  $AUC_{0-\infty}$  przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <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> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długodziałające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długodziałające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i>  Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*  Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	 Efawirenz $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efawirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Worykonazol $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Worykonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efawirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 17%  W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 23% Worykonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 7%	 Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenu w dawce 400 mg QD lub większej jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka 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) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<p>Ryfabutyna <i>[silny induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (stosowany jednocześnie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑ 195%</p> <p>Ryfabutyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) <i>[silny induktor CYP450]</i></p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 93%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) <i>[silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i></p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p>Rytonawir <math>C_{max}</math> i <math>AUC_{\tau}</math> ↔</p> <p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 66%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82%</p> <p>Rytonawir <math>C_{max}</math> ↓ 25%</p> <p>Rytonawir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13%</p> <p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 24%</p> <p>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub więcej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.</p>
<p>Ziele dziurawca <i>[induktor CYP450; induktor P-gp]</i></p> <p>300 mg TID (stosowanie jednocześnie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego, Worykonazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Ewerolimus <i>[substrat CYP3A4, substrat P-gp]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 57% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ 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 w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany bezpośrednio po flukonazolu.
Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (stosowanie jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 49% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoina $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoina $AUC_{\tau}$ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ ↑ 34% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się 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).
Leki przeciwzakrzepowe  Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) <i>[substrat CYP2C9]</i>  Inne doustne pochodne kumaryny (np. fenprokumon,	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.  Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
acenokumarol) <i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i>	osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania uspokajającego.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Leki immunosupresyjne <i>[substraty CYP3A4]</i>		
Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)	Opublikowane wyniki niezależnego badania, Syrolimus $C_{max}$ ↑ 6.6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)	Cyklosporyna $C_{max}$ ↑ 13% Cyklosporyna $AUC_{\tau}$ ↑ 70%	U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczyna się leczenie worykonazolem, zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Takrolimus $AUC_{\tau}$ ↑ 221%	U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
		dawka zwiększona w razie potrzeby.
Długodziałające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i>  Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego, Oksykodon $C_{max}$ ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Może być konieczne częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadon (aktywny) $AUC_{\tau}$ ↑ 47% S-metadon $C_{max}$ ↑ 65% S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substraty CYP2C9]</i>  Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)  Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Worykonazol $C_{max}$ ↑ 15% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu.  U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron/Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etynyloestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Noretysteron $C_{max}$ ↑ 15% Noretysteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Worykonazol $C_{max}$ ↑ 14% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<p>Krótkodziałające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg z jednoczesnym stosowaniem naloksonu)</p> <p>Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego, Alfentanył AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6-krotnie</p> <p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego, Fentanył AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1.34-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótkodziałających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.</p>
<p>Statyny (np., lowastatyna) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdmiolizy.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.</p>
<p>Pochodne sulfonilomocznika (np., tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) <i>[substraty CYP2C9]</i></p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.</p>	<p>Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.</p>
<p>Alkaloidy <i>Vinca</i> (np., winkrystyna i winblastyna) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.</p>
<p>Inne inhibitory proteazy HIV (np., sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* <i>[substraty i inhibitory CYP3A4]</i></p>	<p>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.</p>	<p>Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.</p>
<p>Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs) (np., delawirdyna, newirapina)* <i>[substraty CYP3A4, inhibitory lub induktory CYP450]</i></p>	<p>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 przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.</p>	<p>Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiana wartości średniej</b> <b>geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące</b> <b>jednoczesnego stosowania</b>
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450</i> <i>oraz związek zwiększający pH w</i> <i>żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 18% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksyna $C_{max}$ ↔ Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_{\tau}$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Antybiotyki makrolidowe  Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan	Brak konieczności zmiany dawki
Kwas mykofenolowy (pojedyncza dawka 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas leczenia zawsze stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

##### 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 znane.

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

##### Karmienie piersią

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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

##### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych zaobserwowane u 1873 pacjentów, łącznie z badań działania leczniczego (1603) i profilaktyki (270), grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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 zgłaszane u pacjentów otrzymujących worykonazol:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Nieznana	Rak kolczystokomórkowy skóry*

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia
Rzadko	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Reakcja rzekomoanafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy
Rzadko	Nadczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe <sup>3</sup> , parestezje, senność, zawroty głowy
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku,
Rzadko	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia <sup>6</sup>
Często	Krwotok do siatkówki
Niezbyt często	Choroby nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , napady przymusowe patrzenia z rotacją gałek ocznych, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Niezbyt często	Migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG, tachykardia nadkomorowa
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hissa, rytm węzłowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył
Niezbyt często	Zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Zespół zaburzeń oddechowych <sup>9</sup>
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
Często	Zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł
Niezbyt często	Zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często	Nieprawidłowe wartości testów czynności wątroby
Często	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby <sup>10</sup>
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka płamisto-grudkowa, świąd, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, fototoksyczność, płamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka płamista, wysypka grudkowa, wyprysk
Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa
Nieznana	Toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy barwnikowe*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Nieznana	Zapalenie okostnej*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz
Niezbyt często	Martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze
Niezbyt często	Choroba grypopodobna
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QTc w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

\*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

- <sup>1</sup> W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.
- <sup>2</sup> W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.
- <sup>3</sup> W tym sztywność karku i tężyczka.
- <sup>4</sup> W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna oraz metaboliczna.
- <sup>5</sup> W tym akatyzyja i parkinsonizm.
- <sup>6</sup> Patrz podpunkt „zaburzenia widzenia” w punkcie 4.8.
- <sup>7</sup> Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przewlekłe zapalenie nerwu wzrokowego. Patrz punkt 4.4.
- <sup>8</sup> Patrz punkt 4.4.
- <sup>9</sup> W tym duszność i duszność wysiłkowa.
- <sup>10</sup> W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby oraz działanie toksyczne na wątrobę.
- <sup>11</sup> W tym obrzęk wokół oczodołów, obrzęk warg oraz obrzęk jamy ustnej.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia widzenia*

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym niewyraźne widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, ślepotą barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie obwódki, ślepotą nocną, oscylopsja, mroczki iskrzące, zmniejszona ostrość widzenia, zwiększenie jasności widzenia, defekt pola widzenia, klaczki w ciele szklistym oraz ksantopsja) związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. Zaburzenia wzroku były przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępowały samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia miały 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 leczniczego do obrotu zgłaszano zdarzenia niepożądane - przedłużone zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem występowały poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian leczenie produktem leczniczym Voriconazole Richter powinno być przerwane. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy barwnikowe i rogowacenie słoneczne, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry u pacjentów leczonych worykonazolem przez długi czas; mechanizm nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

#### *Testy czynności wątroby*

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (niekoniecznie stanowiące działanie niepożądane) u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 18,0% (319/1768) u pacjentów dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali worykonazol łącznie w badaniach działania leczniczego i profilaktyki. 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 łącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z występowaniem poważnego działania toksycznego na wątrobę. Obejmowało ono przypadki żółtaczk, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz 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 w wieku od 12 do 18 lat (119), które otrzymywały worykonazol w ramach badań dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego. Bezpieczeństwo worykonazolu badano również u dodatkowych 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. compassionate use). Ogólnie profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednakże zaobserwowano tendencję w kierunku większej częstości zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zgłaszanych jako działania niepożądane w badaniach klinicznych u dzieci, w porównaniu do dorosłych (zwiększenie aktywności aminotransferaz u 14,2% dzieci w porównaniu do 5,3% pacjentów dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja

skórna (szczególnie 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 (nie można wykluczyć ich związku ze stosowaniem worykonazolu): 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). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybiczne do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC03

#### 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 kluczowy etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W 10 badaniach terapeutycznych, mediana średnich i maksymalnych stężeń w osoczu u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/ml (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/ml). Nie występował dodatni związek pomiędzy średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a

skutecznością leku. Zależności te nie były badane w ramach badań dotyczących stosowania profilaktycznego.

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

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

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

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

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

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

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

#### Stężenia graniczne

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

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

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

Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

#### EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Zbyt mała ilość danych	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Zbyt mała ilość danych	
Inne gatunki <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Zbyt mała ilość danych	

<sup>1</sup> **Szczepy z wartością MIC** przekraczającą stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. Dla każdego tego typu wyizolowanego szczepu należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeżeli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów z zakażeniem *C. glabrata* była o 21% mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane z badań *in vitro* wykazały nieznaczne zwiększenie oporności *C. glabrata* na worykonazol.

<sup>3</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Tym niemniej, zanotowano jedynie 9 przypadków dostępnych do analizy EUCAST. Obecnie istnieje zbyt mała ilość dowodów pozwalających na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu stężeń granicznych niezależnych od gatunku.

#### 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 mięsaszowych, 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 kandydemia, 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>
<b>ZT</b>	<b>178 (72%)</b>	<b>88 (72%)</b>
<b>2 tygodnie po ZT</b>	<b>125 (50%)</b>	<b>62 (51%)</b>
<b>6 tygodni po ZT</b>	<b>104 (42%)</b>	<b>55 (45%)</b>
<b>12 tygodni po ZT</b>	<b>104 (42%)</b>	<b>51 (42%)</b>

#### Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemie, 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

zatak, 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:

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

w trakcie stosowania badanego leku				
------------------------------------	--	--	--	--

\* 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 zakażenia grzybicze z przełamania – dzień 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sukces w dniu 80*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędom punktem końcowym był współczynnik występowania potwierzonego 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 były leczone worykonazolem w dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wielośrodkowych badaniach klinicznych. W jednym badaniu włączono 31 pacjentów z możliwą, udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą, spośród których 14 pacjentów miało udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozę i zostało włączonych do analizy skuteczności MITT. Do drugiego badania włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym z kandydemią, oraz z kandydozą przełyku, wymagających leczenia pierwotnego lub ratunkowego, spośród których 17 włączono do analizy skuteczności MITT. W odniesieniu do pacjentów z inwazyjną aspergilozą, całkowity wskaźnik odpowiedzi ogólnej po 6 tygodniach wynosił 64,3% (9/14); odpowiedź ogólna wynosiła 40% (2/5) u pacjentów w wieku 2 do <12 lat oraz 77,8% (7/9) u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat. W odniesieniu do pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym z kandydemią, wskaźnik odpowiedzi ogólnej po ZT wynosił 85,7% (6/7), a dla pacjentów z kandydozą przełyku wskaźnik odpowiedzi ogólnej po ZT wynosił 70% (7/10). Całkowity wskaźnik odpowiedzi (łącznie inwazyjna kandydoza, w tym kandydemia i kandydoza przełyku) wynosił 88,9% (8/9) u dzieci w wieku od 2 do <12 lat oraz 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 ( $AUC_{\tau}$ ). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do ekspozycji osiągananej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym 300 mg dawki podtrzymującej (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) była zbliżona do osiągananej po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających, stężenia zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu 24 godzin. W przypadku, gdy nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i 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  $AUC_{\tau}$  są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądka 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.

Międzypersoniczna 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (> 65 lat) były większe, odpowiednio o 61% i 86%, od wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych młodych mężczyzn (18-45 lat). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  pomiędzy zdrowymi kobietami w podeszłym wieku (> 65 lat) i zdrowymi młodymi kobietami (18-45 lat).

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

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

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych otrzymujących taki sam schemat dawkowania. Jednakże obserwowano mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masie ciała w porównaniu do dorosłych. Prawdopodobnie ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci

niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat, młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), AUC było o 233% większe u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (skala A i B wg. Child-Pugh) 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, AUCT u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (skala B wg. Child-Pugh) 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 (skala C wg. Child-Pugh) (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 teratogenny 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 lub samic szczurów w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi nie wywierało szkodliwego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana żelowana

Kroskarmeloza sodowa,

Powidon K-25

Magnezu stearynian.

*Otoczka tabletki*

Hypromeloza E5

Laktoza jednowodna

Triacetyna

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Voriconazole Richter, 50 mg, tabletki powlekane:

10 lub 14 tabletek pakowanych w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium składające się z jasnej przezroczystej folii PVC oraz twardej zmodyfikowanej folii aluminiowej. Jeden, dwa lub trzy blistry są pakowane w opakowanie kartonowe z ulotką dla pacjenta.

Voriconazole Richter, 200 mg, tabletki powlekane:

10 lub 14 tabletek pakowanych w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium składające się z jasnej przezroczystej folii PVC oraz twardej zmodyfikowanej folii aluminiowej. Jeden, dwa lub trzy blistry są pakowane w opakowanie kartonowe z ulotką dla pacjenta.

Wielkości opakowań:

1x10 tabletek powlekanych

1x14 tabletek powlekanych

2x10 tabletek powlekanych

2x14 tabletek powlekanych

3x10 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5,

05-825 Grodzisk Mazowiecki



**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22791, 22792

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

01.03.2016 r.