

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Glenmark, 50 mg, tabletki powlekane
Voriconazole Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg worykonazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 63,1 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 252,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Voriconazole Glenmark, 50 mg
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „73” na jednej stronie i literą „G” na drugiej stronie.

Voriconazole Glenmark, 200 mg
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „573” na jednej stronie i literą „G” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Voriconazole Glenmark 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).

Leczenie

Stosowanie u dorosłych i w podgrupie 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)

Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej produktu Voriconazole Glenmark, 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 - tabletki	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 40 kg*
Dawka nasycająca schemat (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Czas trwania leczenia

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

Dostosowanie dawki u dorosłych

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 mniejszej niż 40 kg).

W przypadku stosowania w profilaktyce, patrz niżej.

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

Dawkowanie worykonazolu u młodzieży o małej masie ciała <50 kg powinno być takie samo jak u dzieci, gdyż ich metabolizm jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

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

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w porównaniu 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 oraz w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

Worykonazol należy stosować jak u dorosłych.

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

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, 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 w profilaktyce 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 zależeć 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 w profilaktyce jest taki sam, jak w leczeniu w odpowiednich grupach wiekowych. Patrz tabele leczenia powyżej.

Czas trwania profilaktyki

Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 stosowania w profilaktyce

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg

podawanych doustnie, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu. Jednak, jeśli jest to konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma więc potrzeby dostosowania doustnej dawki u pacjentów z lekką 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów, otrzymujących worykonazol, z lekką do umiarkowanej zaawansowanej marskości wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletki powlekane Voriconazole Glenmark należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku. Tabletkę należy połknąć w całości popijając wodą.

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 jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększone stężenie tych leków 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 fenobarbitalem, ponieważ leki te 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 w większych dawkach 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 zmniejszonych dawkach patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne podawanie z alkaloidami sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina), które są substratami CYP3A4, jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z syrolimusem jest przeciwwskazane, ponieważ worykonazol może znacząco zwiększać jego stężenie 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 Glenmark pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Zaburzenia sercowo – naczyniowe:

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, szczególnie z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- współtowarzyszące objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc.

Należy monitorować zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia i, w razie potrzeby, korygować przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ na odstęp QTc po podaniu pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecona dawka dobową. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność:

Podczas badań klinicznych obserwowano niezbyt częste przypadki ciężkich zaburzeń wątroby w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowane były głównie u pacjentów z innymi

ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby zwykle ustępowały po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby:

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

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

Działania niepożądane dotyczące widzenia:

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

Działania niepożądane dotyczące czynności nerek:

U pacjentów leczonych worykonazolem z powodu ciężkiego przebiegu choroby obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. U pacjentów leczonych worykonazolem prawdopodobne jest jednoczesne leczenie lekami nefrotoksycznymi. W przypadku stosowania obu leków, ryzyko wpływu na nerki nakłada się i może doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek:

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Glenmark, w tym wykonywać badania laboratoryjne, szczególnie badanie stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki:

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - HSCT)) podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Glenmark powinni być wnikliwie kontrolowani. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

Reakcje niepożądane dotyczące skóry:

U pacjentów leczonych worykonazolem rzadko obserwowano złuszczone zmiany skórne, takie jak zespół Stevensa–Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Glenmark należy przerwać.

Dodatkowo leczenie worykonazolem wiązało się z występowaniem reakcji fototoksycznych oraz pseudoporfirii. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania intensywnej lub długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym. Należy również stosować preparaty z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Glenmark.

Leczenie długotrwałe:

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) dłuższa niż 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć

konieczność ograniczenia ekspozycji na worykonazol (patrz punkty 4.2 i 5.1). Przedstawione poniżej ciężkie działania niepożądane zaobserwowano w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.

Raka kolczystokomórkowego skóry (SCC, ang. *Squamous cell carcinoma*) obserwowano u pacjentów, z których część zgłaszała wcześniejsze reakcje fototoksyczne. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej, należy zasięgnąć porady wielospecjalistycznej i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Zawsze, gdy leczenie worykonazolem jest kontynuowane, to 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 worykonazolu.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej zaobserwowano u pacjentów po przeszczepach. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości oraz wyniki radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, to po uzyskaniu porady wielospecjalistycznej, należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.

Dzieci i młodzież:

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

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksycznych jest większa. Odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry w tej grupie pacjentów, dlatego uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U 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:

Jeśli wystąpią działania niepożądane związane z leczeniem (hepatotoksyczność, ciężkie reakcje skórne, w tym fototoksyczność i rak kolczystokomórkowy skóry, ciężkie lub przedłużone zaburzenia widzenia oraz zapalenie okostnej) należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450):

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4):

Jeżeli worykonazol jest podawany jednocześnie z lekiem efawirenz, należy zwiększyć dawkę worykonazolu do 400 mg podawaną co 12 godzin, a dawkę 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 pełnej morfologii krwi oraz kontrola działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyńwki). Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz glikoproteiny P):

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):

Podczas jednoczesnego zastosowania metadonu z worykonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności związanych z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc, ponieważ stężenie metadonu zwiększa się po jednoczesnym podaniu worykonazolu. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4):

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu oraz 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 a niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje zwiększenie wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, to może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania działań niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4):

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4):

U osób zdrowych jednoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczne zwiększenie C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu. Nie ustalono mniejszej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które mogą wyeliminować to działanie. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Tabletki produktu leczniczego Voriconazole Glenmark zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującymi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol jest metabolizowany oraz hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP450.

Jeżeli nie podano inaczej, to badania interakcji między lekami prowadzono u zdrowych dorosłych osób płci męskiej, po wielokrotnym podaniu doustnym dawek po 200 mg worykonazolu dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji oraz do innych dróg podania.

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstępn QTc. W przypadku, gdy istnieje 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 a innymi lekami 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), zmniejszenie (\downarrow) lub zwiększenie (\uparrow). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC_{τ} , AUC_t i $AUC_{0-\infty}$ przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc, a rzadko do występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID* Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	Efawirenz C_{\max} \uparrow 38% Efawirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Worykonazol C_{\max} \downarrow 61% Worykonazol AUC_{τ} \downarrow 77% W porównaniu do efawirenzu 600 mg QD, Efawirenz C_{\max} \leftrightarrow Efawirenz AUC_{τ} \uparrow 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{\max} \uparrow 23% Worykonazol AUC_{τ} \downarrow 7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką standardową efawirenz (400 mg QD lub większej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy przywrócić dawkę początkową efawirenz (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina)	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>[Mechanizm interakcji]</i>	Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	
<i>[substraty CYP3A4]</i>	osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	
Ryfabutyna <i>[silny induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C _{max} ↓ 69% Worykonazol AUC _τ ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C _{max} ↓ 4% Worykonazol AUC _τ ↓ 32% Ryfabutyna C _{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC _τ ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C _{max} ↑ 104% Worykonazol AUC _τ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu podaną dożylnie BID można zwiększyć do 5 mg/kg mc. lub z 200 mg do 350 mg podaną doustnie BID (z 100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) <i>[silny induktor CYP450]</i>	Worykonazol C _{max} ↓ 93% Worykonazol AUC _τ ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) <i>[silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C _{max} i AUC _τ ↔ Worykonazol C _{max} ↓ 66% Worykonazol AUC _τ ↓ 82% Rytonawir C _{max} ↓ 25% Rytonawir AUC _τ ↓ 13% Worykonazol C _{max} ↓ 24% Worykonazol AUC _τ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca <i>[induktor CYP450; induktor glikoproteiny P]</i> 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Worykonazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Ewerolimus	Mimo, że tego nie badano,	Nie zaleca się jednoczesnego

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>[substrat CYP3A4, substrat glikoproteiny P]</i>	worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol istotnie zwiększy stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Worykonazol C _{max} ↑ 57% Worykonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować to działanie. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C _{max} ↓ 49% Worykonazol AUC _τ ↓ 69% Fenytoina C _{max} ↑ 67% Fenytoina AUC _τ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C _{max} ↑ 34% Worykonazol AUC _τ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg do 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 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 leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) <i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i>	Około 2-krotne maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego. Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub wykonywanie innych badań krzepnięcia krwi, oraz odpowiednie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam)	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>[substraty CYP3A4]</i>	benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	
Leki immunosupresyjne <i>[substraty CYP3A4]</i> Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki stosujących długoterminową terapię cyklosporyną) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, rozpoczynających leczenie worykonazolem zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i> Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). 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_{τ} ↑ 47%	Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenie odstępu QTc.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	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 działań niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem NLPZ. Może być konieczne zmniejszenie dawki NLPZ.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19 oraz powodować zwiększenie ich stężeń 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_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, innych niż te wynikające ze stosowania worykonazolu.
Krótko działające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i> Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. jednocześnie z naloksonem) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowano wyniki niezależnych badań klinicznych, Alfentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o budowie podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się rozszerzony zakres badań oraz częste monitorowanie pacjentów pod względem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań

Produkt leczniczy [<i>Mechanizm interakcji</i>]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [<i>substraty CYP3A4</i>]	Mimo, że tego nie badano klinicznie, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [<i>substraty CYP2C9</i>]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [<i>substraty CYP3A4</i>]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> .
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że inhibitory proteazy HIV mogą hamować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że NNRTI może hamować metabolizm worykonazolu oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↑18% Worykonazol AUC_{τ} ↑23%	Brak konieczności zmiany dawki.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
oraz środek zwiększający pH w żołądku]		
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat glikoproteiny P]	Digoksyna $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksyna $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir $C_{max} \leftrightarrow$ Indynawir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Worykonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Worykonazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Brak konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Brak konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDPglukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy $C_{max} \leftrightarrow$ Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Brak konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $AUC_{\infty} \uparrow 34\%$	Brak konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C_{max} and $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Brak konieczności zmiany dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest ustalone.

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Voriconazole Glenmark.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego i 279 pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 705 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 164 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

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

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

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych o określonym związku przyczynowo-skutkowym, 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 nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i		Zapalenie żołądka	Rzekomobloniaste		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
zarażenia pasożytnicze		i jelit, zapalenie zatok, zapalenie dziąseł	zapalenie okrężnicy, zapalenie naczyń limfatycznych, zapalenie otrzewnej		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					Rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza, pancytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, limfadenopatia, eozynofilia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obrzęk obwodowy	Hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		Depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, stan splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drgawki, zawroty głowy, drżenie, parestezje, wzmożone napięcie mięśniowe, senność, omdlenie	Obrzęk mózgu, encefalopatia, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku, oczopląs	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie [patrz punkt 4.4], chromatopsja, światłowstręt)	Krwotok do siatkówki	Napadowe przymusowe patrzenie w górę, tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek, diplopia	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		Arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	Migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia nadkomorowa, tachykardia komorowa	<i>Torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, zapalenie żył	Zakrzepowe zapalenie żył,		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zespół zaburzeń oddechowych	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka	Niestrawność, zaparcia, zapalenie warg	Zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy, zapalenie języka, obrzęk języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, gammaglutamylotranspeptydaza [GGTP], dehydrogenaza mleczanowa [LDH],	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby	Niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku				
	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
	bilirubina)				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łysienie, rumień	Toksyczno – martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, łuszczyca, zapalenie skóry fototoksyczne, wysypka plamista, wysypka grudkowa, plamica, egzema	Pseudoporfiria, utrwalona wysypka polekowa	Toczeń rumieniowaty skórny*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Ból pleców	Zapalenie stawów		Zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostra niewydolność nerek, krwiomocz	Martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, dreszcze, osłabienie, choroby grypopodobne,	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Wydłużenie odstępu QTc w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia odczuwania smaku

Na podstawie łącznych danych uzyskanych z trzech badań biorównoważności proszku do sporządzenia zawiesiny doustnej wykazano związane z leczeniem zaburzenia smaku, które wystąpiły u 12 (14%) uczestników badań.

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. W badaniach terapeutycznych działania leczniczego, zaburzenia widzenia związane z leczeniem worykonazolem występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy jak zmieniona (wzmoczona) percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 21% pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku były przemijające i w pełni ustępowały, w większości ustępowały samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się po podaniu 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 nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu leku.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących jednocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały ciężkie reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapię produktem leczniczym Voriconazole Glenmark należy przerwać. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz także punkt 4.4).

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

Badania czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,5% (258 z 1 918 pacjentów). Nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową rzadko wiązało się z ciężkim uszkodzeniem wątroby. Były to przypadki żółtaczk, rzadko zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz w ramach programach podania leku ostatniej szansy (ang. - *compassionate use* - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u 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 (ang - *compassionate use*), odnotowano następujące działania niepożądane (nie można wykluczyć, że wystąpiły one w 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 zastoinowy 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, Fax: + 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.

Brak znanego antidotum na worykonazol.

Klirens worykonazolu podczas hemodializy wynosi 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03.

Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu u grzybów zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest następnie skorelowane z utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem enzymów cytochromu P450 grzybów niż enzymów cytochromu 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 wykazano związku 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 wynikach badań czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. W badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego nie badano dostosowywania dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

In vitro, worykonazol wykazuje szeroki zakres 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 przeciwgrzybicze na wszystkie badane szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro* działanie przeciwgrzybicze w stosunku do pojawiających się grzybów chorobotwórczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Skuteczność kliniczną (częściową lub całkowitą) wykazano wobec szczepów *Aspergillus spp.* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida spp.* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektórych szczepów *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium spp.* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium spp.*

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

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

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

Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie zakażeń u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością MIC mniejszą niż 1 mg/l.

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

EUCAST stężenia graniczne

Szczepy <i>Candida</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)

<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	zbyt mała ilość danych	
<i>Candida krusei</i> ³	zbyt mała ilość danych	
Inne szczepy <i>Candida spp.</i> ⁴	zbyt mała ilość danych	

¹Szczepy, u których wartość MIC (minimalne stężenie hamujące) przewyższająca stężenie graniczne występowała rzadko lub nie była dotychczas zgłaszana. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

²W 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*. W badaniach *in vitro* wykazano niewielki wzrost oporności *C. glabrata* na worykonazol.

³W badaniach klinicznych skuteczność worykonazolu u pacjentów z zakażeniem *C. krusei* była zbliżona do skuteczności leku u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Jednak, ponieważ jedynie 9 przypadków było dostępnych dla analizy EUCAST, dane pozwalające na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei* są niewystarczające.

⁴EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

Doświadczenie kliniczne

W rozdziale tym za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową skuteczność leczenia.

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z zaburzoną 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 dożylnej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja wszystkich objawów, w tym radiologicznych, 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 większy 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 potwierdziło wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak reakcja przeszczepu przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease), 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 miękkich, 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 370 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z

udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. 9 pacjentów z grupy otrzymującej worykonazol i 5 z grupy leczonej amfoterycyną B a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione grzybicze zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wyłączono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu badania wynosiła w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź pozytywną uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano, że odpowiedź na zastosowane leczenie była negatywna. W analizie tej w obu grupach badanych pozytywną reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadko występujących patogenów grzybiczych:

Scedosporium spp.:

Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem obserwowano u 16 (u 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 całkowitą, u 4 częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zatok a 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fusariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało leczenia przeciwgrzybiczego lub zakażenie grzybicze było oporne na wcześniejszą terapię.

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, wieloośrodkowym 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.

Osiągnięcie celu i inne drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w tabeli poniżej:

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

W tabelach poniżej przedstawiono współczynnik wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełomem do dnia 180 oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania (osiągnięcie celu 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)
-------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---

<u>Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180</u>	<u>1 (1,0%)</u>	<u>2 (1,8%)</u>	<u>-0,8% (-4,0%; 2,4%)**</u>
Osiągnięcie celu w dniu 180*	<u>55 (56,1%)</u>	<u>45 (41,3%)</u>	<u>14,7% (1,7%; 27,7%)***</u>

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Kondycjonowanie mieloablacyjne

Punkty końcowe badania	Worykonazol (N = 125)	Itrakonazol (N = 143)	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%)**
Osiągnięcie celu 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. Pierwszorzędowym 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

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57 z 61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku od 12 do 15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol w ramach programu podania leku ostatniej szansy. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43 z 61; 70%).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie naprzemienne (ang. Crossover) z zastosowaniem pojedynczej dawki, w którym oceniono wpływ trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QTc w stosunku do wartości wyjściowych po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600 mg worykonazolu wyniosło odpowiednio 5,1; 4,8 i 8,2 msec, a po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 msec. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QTc nie było większe niż 60 msec w stosunku do wartości wyjściowych. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu nie przekroczyło klinicznie istotnej wartości 500 msec.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Po podawaniu doustnym 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego), obserwowane właściwości farmakokinetyczne (szybkie i całkowite wchłanianie, kumulacja i nieliniowa farmakokinetyka) 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. Oszacowano, że zwykle, zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji (AUC_{τ}). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg pacjentom o masie ciała mniejszej niż 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do ekspozycji osiąganą po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylną w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym 300 mg dawki podtrzymującej (lub 150 mg pacjentom o masie ciała mniejszej niż 40 kg) była zbliżona do ekspozycji osiąganą po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylną w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu dawek nasycających zgodnych z zalecanymi schematami leczenia dożylnego lub doustnego, stężenia zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu 24 godzin. W przypadku, gdy nie stosuje się dawki nasycającej, to po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę, do kumulacji i osiągnięcia stanu stacjonarnych stężeń w osoczu dochodzi u większości osób w ciągu 6 dni.

Wchłanianie

Worykonazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Po podaniu dawek wielokrotnych worykonazolu, wraz z posiłkami wysokotłuszczowymi, C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą dystrybucję leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. W próbkach płynu mózgowodzeniowego pobranego od 8 pacjentów, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu podania leku ostatniej szansy, wykryto obecność worykonazolu u wszystkich pacjentów.

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazały, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład, 15-20% populacji Azji słabo metabolizuje worykonazol. 35% osób rasy kaukaskiej i czarnej słabo metabolizuje worykonazol. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i u Japończyków wykazały, że u osób słabo metabolizujących, ekspozycja na worykonazol (AUC_{τ}) jest 4-krotnie większa w porównaniu z osobami homozygotycznymi szybko

metabolizującymi. U osób heterozygotycznych szybko metabolizujących ekspozycja na worykonazol jest dwukrotnie większa w porównaniu z osobami homozygotycznymi szybko metabolizującymi.

Głównym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko niewielkie właściwości przeciwwgrzybicze i nie wpływa na ogólną skuteczność worykonazolu.

Eliminacja

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

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

Okres półtrwania worykonazolu w końcowej fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin po doustnym podaniu dawki 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 dawek doustnych, wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych mężczyzn (w wieku 18-45 lat). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Dostosowywanie dawkowania ze względu na płeć nie jest więc konieczne.

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu wielokrotnych doustnych dawek leku, średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 65 lat) były większe, odpowiednio o 61% i 86%, od wartości C_{max} i AUC_{τ} uzyskanych u zdrowych młodych mężczyzn (w wieku 18 do 45 lat). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących C_{max} i AUC_{τ} pomiędzy zdrowymi kobietami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i zdrowymi młodymi kobietami (w wieku 18 do 45 lat).

W badaniach dotyczących terapii 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 dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne (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 poniżej 12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do poniżej 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. podawane 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 podawane dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dożylnie dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie dawkę 4 mg/kg mc. podawaną dożylnie dwa razy na dobę oraz dawkę 300 mg podaną dwa razy na dobę doustnie w postaci tabletek. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

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

Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych odzwierciedlają zwiększoną zdolność eliminacji leku u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednak biodostępność po podaniu doustnym może być mniejsza 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. Jednak, obserwowano mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masie ciała w porównaniu do dorosłych. Prawdopodobnie u tych pacjentów metabolizm worykonazolu jest zbliżony do dzieci niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat, młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz umiarkowaną (stężenie kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny < 20 ml/min), farmakokinetyka worykonazolu po doustnym podaniu dawki pojedynczej (200 mg) nie różniła się znacząco. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza u zdrowych osób był podobny do pacjentów bez względu na stopień nasilenia zaburzeń 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 lekką do umiarkowanej marskością wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC_{τ} u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (stopień B w skali 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 (stopień C w skali Child -Pugh) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach wpływu na rozród wykazano, teratogenne działanie worykonazolu na szczurach i działanie embriotoksycznie na króliki, po ekspozycjach ogólnoustrojowych podobnych do tych 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 powodował dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność samic i zmniejszało się przeżycie młodych w okresie

okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu zależy prawdopodobnie od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z obserwacjami uzyskanymi dla innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Stosowanie worykonazolu u samców i samic szczurów, w dawkach podobnych do dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, nie wywierało szkodliwego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Opadry II White 32K18425 o składzie:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry zgrzewane na ciepło PVC/PVDC/Aluminium pakowane w pudełka tekturowe po 1, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Voriconazole Glenmark, 50 mg: 22119
Voriconazole Glenmark, 200 mg: 22120

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2014

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

22.08.2016