

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Worykonazol Synthon, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 259,76 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe lub prawie białe, owalne (około 16 mm długości x 8 mm szerokości) obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "V9CN" po jednej stronie, a z drugiej strony "200".

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Worykonazol Synthon należy stosować głównie u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia i w razie konieczności korygować (patrz punkt 4.4).

Worykonazol Synthron jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50 mg i proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg. Na rynku dostępny jest pod inną nazwą także worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

### Leczenie

#### *Dorośli*

Terapię należy rozpocząć od podania dożylnie lub doustnie dawki nasycającej według określonego schematu, w celu osiągnięcia w pierwszej dobie 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:

	<b>Dożylnie</b>	<b>Doustnie</b>	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
<b>Schemat podawania dawki nasycającej (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 pacjentów w wieku 15 lat i starszych

#### Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz by 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 dawka doustna może być zwiększona do 150 mg dwa razy na dobę.

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu Worykonazol Synthron, 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>Schemat podawania dawki nasycającej (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 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 Synthron w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do <12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

Pozostałe podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat i o masie ciała  $\geq 50$  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 przeprowadzi

dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

#### *Dostosowanie dawki*

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

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

Fenytoina może by

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 unika

jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyry. Jednak jeśli 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 by

stosowany jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawka efawirenz u zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić

do początkowego dawkowania efawirenz u (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 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.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

Nie badano produktu leczniczego Worykonazol Synthron u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child -Pugh C).

Nie badano worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C). Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego worykonazol 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 worykonazol wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz z klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczką. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Worykonazol Synthron 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 Worykonazol Synthron należy przyjmować 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 czy chinidyną, 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, może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

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

##### Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy Worykonazol Synthon pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

##### Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

- — wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- — kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- — bradykardia zatokowa,
- — objawowe arytmie,
- — jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, i w razie potrzeby korygować je (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do czterokrotnie większej niż zalecona dawka dobową, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

##### Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych obserwowano przypadki ciężkich reakcji wątroby w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowane były głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi

czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby były najczęściej odwracalne po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

#### Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Worykonazol Synthon muszą być dokładnie kontrolowani pod kątem hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Worykonazol Synthon oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania terapii powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku 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 Worykonazol Synthon, 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 wzroku

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

#### Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych produktem leczniczym worykonazol obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są z reguły jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i występują u nich zbieżne obciążenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Worykonazol Synthon, w tym prowadzić ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

#### Monitorowanie czynności trzustki

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT) podczas leczenia produktem leczniczym Worykonazol Synthon 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 produktem leczniczym worykonazol obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Worykonazol Synthon należy przerwać.

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Worykonazol Synthon związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych, jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, 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 i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Worykonazol Synthron.

#### 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 worykonazol (patrz punkty 4.2 i 5.1). Przedstawione poniżej ciężkie działania niepożądane zaobserwowano w trakcie długotrwałego leczenia produktem worykonazol

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 Worykonazol Synthron i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Zawsze, gdy leczenie produktem Worykonazol Synthron 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 Worykonazol Synthron.

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Profilaktyka

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych, w tym fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry, ciężkich lub przedłużonych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć



przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450) W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest 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 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 obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4) Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie u pacjenta worykonazolu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4) Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów, metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U zdrowych ochotników równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować taki efekt. Zaleca się

monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Tabletki produktu leczniczego Worykonazol Synthron zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru Lapp laktazy czy złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

#### 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 (<->), poniżej (i) lub powyżej (t). Gwiazdką (\*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC<sub>T</sub>, AUC<sub>t</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> 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 parametrów klinicznych i biologicznych, oraz interakcje niemające istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna [substraty CYP3A4]	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 długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<p>Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*</p>	<p>Efawirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38%</p> <p>Efawirenz AUC<math>\tau</math> ↑ 44%</p> <p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61%</p> <p>Worykonazol AUC<math>\tau</math> ↓ 77%</p> <p>W porównaniu do efawirenz 600 mg QD, Efawirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efawirenz AUC<math>\tau</math> ↑ 17%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23% Worykonazol AUC<math>\tau</math> ↓ 7%</p>	<p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenz w dawce 400 mg QD lub większej jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenz powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2 i 4.4).</p>
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69%</p> <p>Worykonazol AUC<math>\tau</math> ↓ 78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4% Worykonazol AUC<math>\tau</math> ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑ 195%</p> <p>Ryfabutyna AUC<math>\tau</math> ↑ 331%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104% Worykonazol AUC<math>\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 ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego</p>

		podawania ryfabutyiny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 93% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 96%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]	Rytonawir $C_{max}$ ↓ AUC $\tau$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↓ 66% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Duża dawka (400 mg BID)		Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir $C_{max}$ ↓ 25% Rytonawir AUC $\tau$ ↓ 13% Worykonazol $C_{max}$ ↓ 24% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 39%	
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol AUC $_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat P-gp]	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) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	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 jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany po flukonazolu.

<p>Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 49% Worykonazol <math>AUC_t</math> ↓ 69%</p> <p>Fenytoina <math>C_{max}</math> ↑ 67% Fenytoina <math>AUC_t</math> ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 34% Worykonazol <math>AUC_t</math> ↑ 39%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia w osoczu.</p> <p>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).</p>
<p>Leki przeciwzakrzepowe</p> <p>Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9]</p> <p>Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.</p> <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.</p>	<p>Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz modyfikację dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>
<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u biorców przeszczepu nerki w stanie stabilnym otrzymujących przewlekle cyklosporynę)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-krotnie Syrolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna <math>C_{max}</math> ↑ 13% Cyklosporyna <math>AUC_t</math> ↑ 70%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>U pacjentów leczonych cyklosporyną, rozpoczynających leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej</p>

<p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117% Takrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221%</p>	<p>nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></p>
<p>Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe [substrat CYP3A4]</p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych.</p> <p>Oksykodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-krotnie</p> <p>Oksykodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>
<p>Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]</p>	<p>R-metadon (czynny) <math>C_{max}</math> ↑ 31% R-metadon (czynny) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47% S-metadon <math>C_{max}</math> ↑ 65% S-metadon <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 103%</p>	<p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.</p>
<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [substrat CYP2C9]</p> <p>Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)</p> <p>Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)</p>	<p>S-Ibuprofen <math>C_{max}</math> ↑ 20%</p> <p>S-Ibuprofen <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100%</p> <p>Diklofenak <math>C_{max}</math> ↑ 114%</p> <p>Diklofenak <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 78%</p>	<p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p>

Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]	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* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]  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.
Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe [substraty CYP3A4]  Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)  Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane 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 strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> .
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiejkolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności oraz konieczności dostosowania

	HIV.	dawki.
<i>Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina) [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]</i>	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.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiejkolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności oraz konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 18% Worykonazol $AUC_T$ ↑ 23%	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Digoksylna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksylna $C_{max}$ ↔ Digoksylna $AUC_T$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_T$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_T$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_T$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna
Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_T$ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_T$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Zmiana dawki nie jest konieczna
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH żołądka]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_T$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Worykonazol Synthron u kobiet w ciąży.



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

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Worykonazol Synthon.

#### Okres karmienia piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Worykonazol Synthon.

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

#### Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					Rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	
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, uczucie splątania			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe, parestezje, senność, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	
Zaburzenia oka	Upośledzenie widzenia <sup>6</sup>	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych <sup>9</sup>	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby <sup>10</sup>	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamistogrudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, płamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksycznomartwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skóry*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia Mięśniowoszkielec i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów		Zapalenie okostnej*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostra niewydolność nerek, krwimocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

\*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

1 W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

2 W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

3 W tym sztywność karku i tężyczka.

4 W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna i encefalopatia metaboliczna.

5 W tym akatyzyja i parkinsonizm

6 Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

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

8 Patrz punkt 4.4.

9 W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

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








się z nim długotrwałe następstwa. Upośledzenie widzenia może 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 u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował zmniejszenie amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

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

#### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Worykonazol Synthron występowały ciężkie reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko).

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Worykonazol Synthron powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

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

#### *Testy czynności wątroby*

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

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową rzadko było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, 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 zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych,

dotyczących wątroby, badany lek trwale odstawiono w przypadku 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci w wieku od 2 do <12 lat (169) oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use”). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament 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: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

## **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 znana odtrutka na worykonazol.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodna triazolu, kod ATC: J2AC 03.

#### Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu,

stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochrom P450 grzybów niż cytochrom 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 badaniach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. W badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego nie badano dostosowywania dawki.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (określana jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie) została wykazana 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.dublinskiensis*, *C.inconspicua*, i *C.guilliermondii*, a także w przypadkach zakażeń *Scedosporium* w tym *S.apiospermum*, *S.prolificans* i 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*, szczepami *Penicilium* w tym *P.marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a także szczepami *Trichosporon* w tym *T.beigelli*.

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

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

#### Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie 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 szczepom *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 konkretny rodzaj szczepu *Candida*. Jeśli dostępne są testy przeciwwrzybiczne, 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>	za małą ilość danych	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	za małą ilość danych	
Inne szczepy <i>Candida</i> <sup>4</sup>	za małą ilość danych	

<sup>1</sup> Szczepy z wartością MIC (minimalne stężenie hamujące) przekraczającą stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. 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.

<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 *in vitro* wykazały nieznaczne zwiększenie oporności *C. glabrata* na worykonazol.

<sup>3</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z zakażeniem *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 dla analizy EUCAST. Obecnie istnieje zbyt mała ilość dowodów pozwalających na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

### Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z 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 siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane lekiem w postaci doustnej, 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 odpowiedź na leczenie (całkowite lub częściowe ustąpienie 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 mięsnych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

#### Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

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

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

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

### Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży poallogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, 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 itraconazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itraconazolu.

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

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol</b>	<b>Itraconazo</b>	<b>Różnica w</b>	<b>Wartość</b>
	<b>N = 224</b>	<b>I</b>	<b>odsetkach</b>	<b>P</b>
		<b>N = 241</b>	<b>i 95%</b>	
			<b>przedział</b>	
			<b>ufności (CI)</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 w trakcie stosowania badanego leku	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

Ostra białaczka szpikowa

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N = 98)</b>	<b>Itrakonazol (N = 109)</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Sukces w dniu 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

**Kondycjonowanie mieloablacyjne**

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N = 125)</b>	<b>Itrakonazol (N = 143)</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Sukces w dniu 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

W otwartym, nieporównawczym, 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. Pierwszorzędownym 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 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

## **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 zdrowych ochotników

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 ( $AUC_T$ ). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do ekspozycji osiągniętej po zastosowaniu worykonazolu w postaci 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 osiągniętej 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  $AUC_T$  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 mc., co wskazuje na dobrą penetrację do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów (dane uzyskane z programu, w którym zastosowano worykonazol poza zakresem rejestracji jako lek „ostatniej szansy”, ang. *compassionate use program*), wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

### Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 35 % słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_T$ ) 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.

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

W badaniach dotyczących leczenia nie dostosowano dawkowania 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 u dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne stosowanie dawek dożylnych 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 dawek doustnych (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc, 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja ( $AUC_T$ ) 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 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 dawkę 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylną zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Większe dożylną dawkę 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 dożylną.

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, otrzymujących dawkę według takiego samego schematu. Jednakże, obserwowano mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masy 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 dawkę 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 znacząco 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 dawkę (200 mg), AUC było o 233% większe u pacjentów z łagodną do umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od zaburzenia czynności wątroby.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że najbardziej narażonym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwwrzędczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawkę terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania,

genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych:**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Powidon K 29-32

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia żelowana, kukurydziana

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych, blister „unit dose” 30 x 1, 100 x 1, tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych zaleceń.

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

Synthon BV  
Microweg 22  
6545CM Nijmegen  
Holandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23121

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2016

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

09/2016