

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Teva, 50 mg, tabletki powlekane
Voriconazole Teva, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 50 mg

Każda tabletkę zawiera 50 mg worykonazolu (*Voriconazolium*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 62,5 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki 200 mg

Każda tabletkę zawiera 200 mg worykonazolu (*Voriconazolium*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 250 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Tabletki 50 mg

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana (o średnicy około 7,2 mm) z wytłoczeniem „V” na jednej i „50” na drugiej stronie.

Tabletki 200 mg

Biała, podłużna tabletkę powlekana (o wymiarach około 17,2 mm × 7,2 mm) z wytłoczeniem „V” na jednej i „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim spektrum działania, jest wskazany u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń.

- ♦ Inwazyjna aspergiloza.
- ♦ Kandydemia u pacjentów bez neutropenii.
- ♦ Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez *Candida* (w tym *C. krusei*).
- ♦ Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

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

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 je (patrz punkt 4.4).

Worykonazol jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg. Inne postaci farmaceutyczne zawierające worykonazol, jak proszek do sporządzania roztworu do infuzji i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej są dostępne na rynku.

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli.

	Dożylnie	Doustnie	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
Schemat podawania dawki nasycającej (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 uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem, przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dostosowanie dawki (dorośli)

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu Voriconazole Teva, patrz niżej.

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

Niżej zamieszczono zalecany schemat dawkowania.

	Dożylnie	Doustnie
Schemat podawania dawki nasycającej (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. 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 rozpoczynanie leczenia dożylnym podawaniem leku, a podawanie doustne należy rozważyć dopiero wtedy, gdy nastąpi istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że ogólny wpływ worykonazolu na organizm po podaniu dożylnym w dawce 8 mg/kg mc. jest około dwukrotnie większy niż po podaniu doustnym w dawce 9 mg/kg mc.

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których worykonazol podawano w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie badano u dzieci biorównoważności proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek. Jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci jest krótki, mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Z tego względu u dzieci w wieku od 2 do <12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

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

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

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

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie jest więc konieczna modyfikacja doustnego dawkowania u pacjentów z lekkimi do ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Worykonazol podlega hemodializie z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby konieczna była modyfikacja dawki leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby objawiającym się zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak kontrolowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększania się tych wartości.

U otrzymujących worykonazol pacjentów z lekką lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

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

Podawanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczką. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa nad ryzykiem. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie kontrolować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Tabletki powlekane Voriconazole Teva 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 wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitalem, ponieważ produkty te mogą powodować znaczące zmniejszenie stężenia 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 w takiej dawce znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.5, informacje o małych dawkach patrz punkt 4.4).

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

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

Jednoczesne stosowanie preparatami z ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując worykonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Zaburzenia serca i naczyń

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Rzadko dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych takimi czynnikami ryzyka, jak: wcześniejsza chemioterapia produktami leczniczymi kardi toksycznymi, 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 jeśli jednocześnie występuje niewydolność 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 konieczności korygować je (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4-krotnie większej niż zalecona dawka dobową. 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 występujących w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami łącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby notowano 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 worykonazol muszą być dokładnie monitorowani pod kątem hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia worykonazolem oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania terapii powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, w przypadku gdy wyniki testów czynności wątroby się nie zmieniają.

W przypadku znacznego zwiększenia wartości wyników testów czynności wątroby, należy przerwać leczenie worykonazolem, 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

Notowano przedłużające się objawy 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 worykonazolem obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są prawdopodobnie jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i występują u nich zbieżne zaburzenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

Należy kontrolować, czy u pacjentów leczonych worykonazolem nie rozwijają się zaburzenia czynności nerek. Powinno to obejmować ocenę laboratoryjną, zwłaszcza oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

Podczas leczenia worykonazolem należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów, szczególnie dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki [np. niedawno przeżyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation)]. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć kontrolowanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, jak zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Pacjenta, u którego wystąpiła wysypka, należy ściśle kontrolować i, jeśli zmiany postępują, odstawić worykonazol.

Stosowanie worykonazolu wiązało się dodatkowo z występowaniem fototoksyczności jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby podczas leczenia worykonazolem wszyscy pacjenci, w tym dzieci byli informowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF)

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 worykonazolem.

Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. *Squamous cell carcinoma*) został zaobserwowany u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Zawsze, gdy leczenie worykonazolem 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 worykonazolu.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej notowano u pacjentów po przeszczepieniu narządów. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości oraz badania radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po uzyskaniu porady wielodyscyplinarnej należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Stosowanie worykonazolu jest wskazane 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 kontrolować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być ograniczona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zaleca się 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 kontrolowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Jeżeli worykonazol jest podawany jednocześnie z efawirenzem, należy zwiększyć dawkę worykonazolu do 400 mg co 12 godzin, a dawkę efawirenu 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 zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie 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 umożliwiających zalecenie odpowiedniego dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)

Po jednoczesnym zastosowaniu metadonu z worykonazolem zwiększa się stężenie metadonu. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują reakcje niepożądane i objawy toksyczności związane z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Krótko działające opioidy (substraty CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanilu, fentanilu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanilu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanil), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanilu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem wydłuża się czterokrotnie oraz ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanilu powoduje zwiększenie średniej wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanilu, może być konieczne zwiększenie częstości kontrolowania pacjenta w związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddychania).

Długo działające opioidy (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 kontrolowanie pacjenta w związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie C_{max} oraz AUC_T worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować takie działanie. Jeśli worykonazol jest stosowany po flukonazolu, zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują reakcje niepożądane związane z flukonazolem (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Voriconazole Teva zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania 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 mężczyzn, 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. Jeśli występuje 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 oraz punkt 4.3).

Tabela interakcji

Interakcje między worykonazolem a innymi produktami leczniczymi zamieszczono w poniższej tabeli (używane skróty: 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 (z 90% przedziałem ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono (\leftrightarrow), poniżej (\downarrow), a powyżej (\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 z koniecznością zmiany dawkowania, interakcje z koniecznością kontrolowania parametrów klinicznych i (lub) biologicznych oraz interakcje bez 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 rzadko do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> .	Przeciwwskazane (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 zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i></p> <p>Efawirenz(400 mgQD) stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Efawirenz C_{max} ↑ 38%</p> <p>Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44%</p> <p>Worykonazol C_{max} ↓ 61%</p> <p>Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenz (w dawce 400 mg QD lub większej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem wtedy, 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 punkt 4.2 i 4.4).</p>
<p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.</p>	<p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfabutyna <i>[silny induktor CYP450]</i></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 C_{max} ↓ 69%</p> <p>Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna C_{max} ↑ 195%</p> <p>Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. podawanych dożylnie BID lub dawkę doustną z 200 mg do 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi oraz kontrolowanie pod względem występowania działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka).</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) <i>[silny induktor CYP450]</i></p>	<p>Worykonazol C_{max} ↓ 93%</p> <p>Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p>

<p align="center">Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i></p>	<p align="center">Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</p>	<p align="center">Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) <i>[silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i></p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p>Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.</p>
<p>Ziele dziurawca <i>[induktor CYP450; induktor P-gp]</i></p> <p>300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ewerolimus <i>[substrat CYP3A4, substrat P-gp]</i></p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i></p>	<p>Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND</p>	<p>Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących eliminować to działanie. Kontrolowanie pod względem występowania związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie wtedy, gdy worykonazol jest stosowany naprzemiennie po flukonazolu.</p>

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia w osoczu.</p> <p>Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymującą dawkę dożylną worykonazolu zwiększy się do 5 mg/kg mc. BID lub dawkę doustną z 200 mg do 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) <i>[substrat CYP2C9]</i></p> <p>Inne doustne pochodne kumaryny (np. fenprokumon, acenokumarol) <i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i></p>	<p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było około 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 kontrolowanie czasu protrombinowego lub innych odpowiednich parametrów krzepnięcia oraz odpowiednią modyfikację dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i powodować wydłużenie działania nasennego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Leki immunosupresyjne <i>[substraty CYP3A4]</i></p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych długotrwałej terapii cyklosporyną)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i kontrolowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu stosowania worykonazolu stężenia cyklosporyny należy ściśle kontrolować i, w razie konieczności - zwiększyć jej dawkę.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle kontrolowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy ściśle kontrolować stężenia takrolimusu i w razie konieczności - zwiększyć jego dawkę.</u></p>
<p>Długo działające opioidy <i>[substrat CYP3A4]</i></p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Może być konieczne częste kontrolowanie pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (czynny) C_{max} ↑31% R-metadon (czynny) AUC_{τ} ↑47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat 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 kontrolowanie pod względem występowania reakcji 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, będących substratami CYP2C19 oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron + etynyloestradiol (1 mg + 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Krótko działające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)</p> <p>Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Alfentanył AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie</p> <p>Opublikowane wyniki niezależnego badania klinicznego: Fentanył AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o budowie podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste kontrolowanie pacjentów pod względem występowania zapaści oddechowej oraz innych, związanych z opioidami, działań niepożądanych.</p>
<p>Statyny (np. lowastatyna) <i>[substrat CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.</p>
<p>Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, gliburyd) <i>[substraty CYP2C9]</i></p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.</p>	<p>Zaleca się uważne kontrolowanie stężeń glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.</p>
<p>Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów barwinka i prowadzić do neurotoksyczności.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka.</p>
<p>Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* <i>[substraty i inhibitory CYP3A4]</i></p>	<p>Nie badano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz inhibitory proteazy HIV mogą hamować metabolizm worykonazolu.</p>	<p>Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz może wystąpić konieczność modyfikacji dawki.</p>
<p>Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, np. delawirdyna, newirapina)* <i>[substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]</i></p>	<p>Nie badano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że NNRTI mogą hamować metabolizm worykonazolu oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ocena wpływu efawirenu na worykonazol pozwala przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.</p>	<p>Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.</p>
<p>Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450, zwiększa pH w żołądku]</i></p>	<p>Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_τ ↑ 23%</p>	<p>Bez konieczności zmiany dawki.</p>

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksyna $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksyna $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Bez konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max} \leftrightarrow$ Indynawir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Worykonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Worykonazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Bez konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> 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 nieznan.	 Bez konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max} \leftrightarrow$ Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Bez konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Bez konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH w żołądku]</i>	Worykonazol C_{max} i $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Bez 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 reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania u ludzi jest nieznan.

Worykonazolu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa nad ryzykiem dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia leczenia worykonazolem.

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 odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną (wzmocnioną) percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, pacjent powinien unikać wykonywania czynności, które mogą wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa 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) 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 oraz zdrowych ochotników. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: upośledzenie widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zespół zaburzeń oddechowych i ból brzucha.

Ciężkość tych objawów niepożądanych była przeważnie niewielka do umiarkowanej. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zależności od wieku, rasy czy płci.

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań 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 klasyfikacji układów i narządów.

Częstość przedstawiono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyńniowe	
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			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe ³ , parestezje, senność, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	

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 oka	upośledzenie widzenia ⁶	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie 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		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych ⁹	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		

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 wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczno-martwicze oddzielanie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria,	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów		zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	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 akatyzja 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.

Opis wybranych działań niepożądanych

Upośledzenie widzenia

W badaniach klinicznych upośledzenie widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często.

Upośledzenie wzroku jest przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się z podawaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia były zwykle lekkie, rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Upośledzenie widzenia może być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) dawkami.

Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w obrębie siatkówki. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował zmniejszenie amplitudy fali elektretinogramu (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 zdarzenia niepożądane - przedłużone zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych bardzo często występowały reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem, ale dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4.).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem Voriconazole Teva 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 worykonazolem; mechanizm prowadzący do występowania tego nowotworu nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

Badania 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 było związane z ciężkim działaniem toksycznym na wątrobę. Były to przypadki żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym 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 trwałe 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).

Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo że z danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, 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 z humanitarnym stosowaniem leku, 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), wysypka (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

Worykonazol usuwany jest metodą hemodializy z klirensem 121 ml/min. W razie 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: J 02 AC 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 występującą następnie utratą ergosteroli, zawartych w błonie komórkowej grzybów, i może warunkować przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że worykonazol działa bardziej wybiórczo na enzymy cytochromu P450 grzybów niż na różne układy enzymatyczne cytochromu P450 u 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 między 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 dodatni związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. W badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego nie badano dostosowywania dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

In vitro worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Działa silnie przeciwgrzybiczo na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym oporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol *in vitro* działa grzybobójczo na pojawiające się patogeny grzybicze, w tym *Scedosporium* czy *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 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 zakażeń *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, a także w przypadkach zakażeń *Scedosporium spp.*, w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* oraz *Fusarium spp.*

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

Badania *in vitro* wykazały działanie leku na wyodrębnione klinicznie szczepy *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* i *Histoplasma capsulatum*; stężenia worykonazolu w zakresie od 0,05 do 2 µg/ml hamowały wzrost większości szczepów.

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

Wartości graniczne

W celu wyodrębnienia i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego należy przed rozpoczęciem leczenia pobrać materiał na posiew i do innych odpowiednich badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych, a kiedy te wyniki będą już dostępne, odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

Szczepy najczęściej wywołujące zakażenia należą do gatunków *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, dla których wartości minimalnego stężenia hamującego worykonazolu (MIC, ang. Minimal inhibitory concentration) są zwykle mniejsze niż 1 mg/L. Jednak *in vitro* działanie worykonazolu na szczepy *Candida* nie jest jednorodna. Szczególnie dla *C. glabrata*, wartość MIC worykonazolu dla szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż dla wyodrębnionych szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować konkretny gatunek *Candida*. Jeśli dostępne są testy wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, wyniki oznaczeń MIC (minimalne stężenie hamujące) można zinterpretować na podstawie kryteriów stężeń granicznych, ustalonych przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Wartości graniczne wg EUCAST

Szczepy <i>Candida</i>	Wartości 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	za mała liczba danych	
<i>Candida krusei</i> ³	za mała liczba danych	
Inne gatunki <i>Candida spp.</i> ⁴	za mała liczba danych	
¹ Szczepy o wartości MIC przekraczającej stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych (S) na lek są rzadkie lub dotychczas nienotowane. Dla każdego z wyodrębnionych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji		

oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeśli wynik się potwierdzi, wyodrębniony szczep należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

adaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów zakażonych *C. glabrata* była o 21% słabsza niż u pacjentów zakażonych *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane *in vitro* wykazały nieznaczne zwiększenie oporności *C. glabrata* na worykonazol.

³ W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów zakażonych *C. krusei* była podobna jak u pacjentów zakażonych *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Jednak jedynie 9 przypadków było dostępnych dla analizy EUCAST. Obecnie jest zbyt mało dowodów umożliwiających określenie stężeń granicznych dla *C. krusei*.

⁴ EUCAST nie określił dla worykonazolu stężeń granicznych niezależnych od gatunku drobnoustroju.

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.* W porównaniu z amfoterycyną B w konwencjonalnej postaci, skuteczność worykonazolu i wydłużenie życia po jego zastosowaniu w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc., podawanej co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc., podawaną co 12 godzin przez minimum siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Mediana czasu terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosiła 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).

Zadowalającą ogólną odpowiedź na leczenie (całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich związanych z zakażeniem objawów podmiotowych i przedmiotowych, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, stwierdzonych na początku leczenia) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem i u 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Osiemdziesięcioczworodniowy wskaźnik przeżycia u pacjentów leczonych worykonazolem był statystycznie istotnie wyższy niż u pacjentów leczonych lekiem porównawczym, zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania podawania leku z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z wcześniejszego, prospektywnego badania, w którym podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i, szczególnie, zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

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

Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

Skuteczność worykonazolu u pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania zakwalifikowano trzystu siedemdziesięciu pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i pięć z grupy leczonych

amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mikologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu badania wynosiła w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC, ang. Data Review Committee), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za zadowalającą odpowiedź uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia – w tym eradykację szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12 tygodni po zakończeniu terapii (ZT). Przyjęto, że u pacjentów, u których nie dokonano oceny po upływie 12 tygodni po ZT, nie wystąpiła odpowiedź na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu badanych grupach reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę dokonaną przez DRC w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), korzystną odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, obserwowano odpowiednio u 65 % i 71 % pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich tych punktach czasowych.

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

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), gdzie 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 z 3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6 z 8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (u 5 odpowiedź całkowitą, u 1 - odpowiedź częściową). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczoną liczbą danych dotyczących wrażliwości.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Wykazano, że worykonazol działa skutecznie na wymienione niżej rzadkie grzyby chorobotwórcze.

Scedosporium spp. Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem uzyskano u 16 (u 6 całkowitą, u 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. Siedmiu z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie oka, 1 zatok, a 3 - zakażenie rozsiane. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi zakażeniami wywołanymi przez kilka drobnoustrojów; u dwóch z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowała wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego lub była na nie oporna.

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.

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

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

* 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

<u>Punkty końcowe badania</u>	<u>Worykonazol (N = 98)</u>	<u>Itrakonazol (N = 109)</u>	<u>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</u>
<u>Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180</u>	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%)**
<u>Sukces w dniu 180*</u>	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

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Dzieci i młodzież

Pięćdziesięcioro troje dzieci w wieku od 2 do <18 lat 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 QT

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie skrzyżowane, z zastosowaniem pojedynczej dawki, oceniające wpływ trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QT u zdrowych ochotników. Skorygowane względem placebo średnie maksymalne wydłużenie odstępu QT_c w stosunku do wartości początkowej po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600 mg worykonazolu wyniosło odpowiednio 5,1, 4,8 i 8,2 ms, zaś po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 ms. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QT_c względem wartości początkowej nie przekroczyło 60 ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QT_c nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w szczególnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę pacjentom 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 się stopnia narażenia 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 narażenia (AUC_T). Po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 200 mg (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) narażenie na działanie worykonazolu było zbliżone do narażenia osiąganego po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 3 mg/kg mc. Narażenie występujące po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 300 mg (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) było zbliżone do osiąganego po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu dawek nasycających według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych, w ciągu 24 godzin osiągnięte są stężenia w osoczu zbliżone do występujących w stanie stacjonarnym. Jeśli nie podaje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i osiągnięcia w osoczu u większości osób w okresie 6 dni stężeń stanu stacjonarnego.

Wchłanianie

Worykonazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie, osiągając maksymalne stężenie 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 wartości C_{max} i AUC_t zmniejszają się odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobre przenikanie leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza oszacowano na 58%. We wszystkich próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego, pobranych od ośmiu pacjentów otrzymujących worykonazol w programach z humanitarnym stosowaniem leku, stwierdzono wykrywalne stężenia worykonazolu.

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 osoby wolno metabolizujące worykonazol. W populacji rasy kaukaskiej i czarnej odsetek osób wolno metabolizujących wynosi 3-5%. Badania przeprowadzone u zdrowych osób rasy kaukaskiej i u Japończyków wykazały, że u osób wolno metabolizujących występuje 4-krotnie większe narażenie na worykonazol (AUC_t) w porównaniu z homozygotycznymi osobami szybko metabolizującymi. U szybko metabolizujących heterozygotycznych osób występuje dwukrotnie większe narażenie na worykonazol niż u szybko metabolizujących osób homozygotycznych.

Głównym metabolitem worykonazolu jest *N*-tlenek, z którego pochodzi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko nieznaczne działanie przeciwrzybicze i nie ma znaczenia w ogólnej skuteczności worykonazolu.

Eliminacja

Worykonazol jest eliminowany za pośrednictwem 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 podawaniu dożylnym, a 83% po wielokrotnym podawaniu doustnym. Większość (>94%) całkowitej radioaktywności jest wydalana w ciągu pierwszych 96 godzin, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

Końcowy okres półtrwania worykonazolu w fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin po podaniu doustnym 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę, końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza nie jest przydatny do przewidywania kumulacji ani eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

W wyniku wielokrotnego podawania doustnego, wartości C_{max} i AUC_t u zdrowych młodych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych młodych 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 modyfikowano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa stosowania i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Nie ma więc konieczności modyfikacji dawkowania ze względu na płeć.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, 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) a zdrowymi młodymi kobietami (18-45 lat).

W badaniach dotyczących terapii, dawkowania leku nie modyfikowano ze względu na wiek. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a wiekiem. Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów młodych i w podeszłym wieku był podobny i dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę u dzieci i młodzieży ustalono na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacyjnej u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do <17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży oceniano wielokrotne dawki dożylnie 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc., podawane dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 200 mg, podawane dwa razy na dobę. W jednym badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym w grupie młodzieży, oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i podawaną następnie 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 obserwowano większy stopień zmienności osobniczych niż u pacjentów dorosłych.

Porównanie danych farmakokinetycznych w populacji dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywane całkowite narażenie (AUC_t) u dzieci występujące w następstwie podania dożylną dawkę nasycającą 9 mg/kg mc. było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych po podaniu dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. Przewidywane narażenie całkowite u dzieci po podaniu dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych po dożylną podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwane narażenie całkowite u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych w następstwie podawania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większe narażenie niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży są większe niż u dorosłych, co odzwierciedla 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 zaleca się podawanie worykonazolu dożylnie.

Narażenie na worykonazol u większości pacjentów z grupy młodzieży było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych, u których zastosowano taki sam schemat dawkowania. Jednak obserwowano mniejsze narażenie na worykonazol u niektórych młodszych pacjentów z grupy młodzieży o małej, w porównaniu z dorosłymi, masie ciała. Prawdopodobnie u tych pacjentów metabolizm worykonazolu może przebiegać w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pacjentom z grupy młodzieży w wieku od 12 do 14 lat, z masą ciała mniejszą niż 50 kg, należy podawać dawki jak 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 stwierdzono, że zaburzenia te nie zmieniają w sposób istotny

farmakokinetyki worykonazolu. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów o różnie nasilonych zaburzeniach czynności nerek. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), wartość AUC była o 233% większa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od stopnia zaburzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, wartość AUC_T u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) (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. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, hepatotoksyczność występowała już wtedy, gdy stężenia w osoczu były podobne do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K25
Preżelowana skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 5 mPa·s
Glicerol 85%
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Butelka HDPE:

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 8 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium.

Blistry zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Blistry typu „unit dose” zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 50 mg Pozwolenie nr 21587

Tabletki 200 mg Pozwolenie nr 21588

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-11-22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.03.2019