

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole STADA, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 200 mg worykonazolu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 259,76 mg laktozy jednowodnej i 1,90 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biała do białawej, podłużna (o wymiarach około 16 mm długości i 8 mm szerokości), dwuwypukła tabletkę powlekana z wytłoczonym napisem „V9CN” na jednej stronie i „200” na drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy Voriconazole STADA należy stosować głównie u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, należy monitorować i w razie potrzeby korygować przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Voriconazole STADA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg. Ponadto, inne podmioty wprowadzają do obrotu worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, 40 mg/ml.

Nie wszystkie moce muszą znajdować się w obrocie.

## Leczenie

### *Dorośli*

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

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*
<b>Schemat z dawką nasycającą (pierwsze 24 godziny)</b>	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin
<b>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</b>	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

\*Odnosi się do 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 dawkowania (dorośli)*

Jeżeli odpowiedź pacjenta na leczenie jest nieodpowiednia, można zwiększyć dawkę podtrzymującą do 300 mg doustnie dwa razy na dobę. W przypadku 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, należy ją zmniejszać stopniowo co 50 mg do 200 mg dwa razy na dobę (lub 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg).

W przypadku profilaktycznego stosowania, patrz niżej.

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

Dawkowanie worykonazolu u młodzieży o małej masie ciała powinna odpowiadać dawkowaniu u dzieci, gdyż u tych pacjentów metabolizm worykonazolu jest bardziej podobny do metabolizmu u dzieci niż u dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

Zaleca się rozpoczęcie terapii od podawania dożylnego, natomiast podanie doustne należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła poprawa istotna klinicznie. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci opracowano na podstawie badań worykonazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji podawanego dożylnie. Nie badano biorównoważności pomiędzy proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji a tabletkami u dzieci. Biorąc pod uwagę krótki czas przejścia przez układ trawienny u dzieci wchłanianie tabletek może być inne u dzieci, w porównaniu do osób dorosłych. Dlatego zaleca się stosowanie postaci zawiesiny doustnej u dzieci w wieku 2 do do 12 lat.

*Pozostała młodzież (w wieku od 12 do 14 lat i o masie ciała  $\geq 50$  kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)*

Worykonazol należy podawać jak dorosłym.

*Dostosowanie dawkowania [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 dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub co 50 mg jeżeli doustna dawka początkowa wynosiła maksymalnie 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub co 50 mg jeżeli doustna dawka początkowa wynosiła maksymalnie 350 mg).

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

Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

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

Czas trwania profilaktyki

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

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

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

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

punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i 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 efawirenu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne worykonazolu podanego doustnie. Dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Worykonazol ulega hemodializie z klirensiem 121 ml/min. 4-godzinna hemodializa nie usuwa wystarczającej ilości worykonazolu, aby potrzebne było dostosowanie dawki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z niewielką lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B w skali Childa –i Pugh), otrzymujących worykonazol zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej worykonazolu, natomiast dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT], fosfatazy zasadowej (ang. alkaline phosphatase, ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej >5 razy przekraczające wartości górnej granicy normy).

Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynnościowych wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby lek należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie kontrolować ze względu na toksyczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Voriconazole STADA tabletki powlekane należy stosować przynajmniej na 1 godzinę przed lub 1 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 produktów leczniczych w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu worykonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- istniejące objawowe zaburzenia rytmu serca,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak: hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, należy monitorować i w razie potrzeby, korygować przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecona dawka dobową, na odstęp QTc.

U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

### Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych, w czasie stosowania worykonazolu obserwowano przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby (w tym kliniczne zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami łącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowane były głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi możliwymi do określenia czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby najczęściej ustępowały po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

### Monitorowanie czynności wątroby

Pacjentów otrzymujących worykonazol należy dokładnie kontrolować pod kątem hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności badania aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia worykonazolem oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny korzyści i ryzyka leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.2), częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, w przypadku gdy wyniki badań czynności wątroby nie zmieniają się.

W przypadku znacznego zwiększenia wartości wyników badań 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.

### Poważne działania niepożądane ze strony skóry

- Fototoksyczność  
Dodatkowo leczenie worykonazolem było związane z występowaniem reakcji fototoksycznych, jak piegi, plamy soczewicowate i rógowacenie słoneczne, oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, unikali bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia worykonazolem oraz stosowali takie środki, jak odzież ochronną i preparaty z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (ang. sun protectin factor, SPF).
- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. *Squamous cell carcinoma*)  
Rak kolczystokomórkowy skóry zaobserwowany u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksyczności należy skonsultować się z innymi specjalistami, rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych oraz skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie worykonazolem jest kontynuowane, 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 (patrz punkt „Leczenie długotrwałe”).
- Skórne reakcje złuszcżające  
U pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano skórne reakcje złuszcżające, takie jak zespół Stevensa-Johnsona. Pacjent, u którego wystąpiła wysypka, powinien być ściśle kontrolowany a jeśli zmiany postępują, leczenie worykonazolem należy przerwać.

### 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).

Rak kolczystokomórkowy skóry był obserwowany w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.

Niezakaźne zapalenie okostnej oraz zwiększone stężenie fluorków i fosfatazy zasadowej zaobserwowano u pacjentów po transplantacji. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości i wyniki radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu po uzyskaniu konsultacji innych specjalistów.

#### Działania niepożądane dotyczące wzroku

Stwierdzano występujące przez dłuższy okres zdarzenia niepożądane ze strony oka i obejmowały one zamglone widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego i tarczę zastoinową (patrz punkt 4.8).

#### Działania niepożądane ze strony nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem prawdopodobnie będą jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i mają zbieżne obciążenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Monitorowanie czynności nerek

Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia zaburzeń czynności nerek. Powinno to obejmować ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

#### Monitorowanie czynności trzustki

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przeżyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych) powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia worykonazolem. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

#### Dzieci i młodzież

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

- Poważne działania niepożądane ze strony skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)  
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 przeciwwgrzybiczych.

#### Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny. Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i fenytoiny, 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 raz na dobę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

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

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

#### Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz glikoproteiny P)

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

#### Metadon (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności, związanych z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc, ponieważ stężenie metadonu zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

#### Krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4)

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

#### Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe (substrat CYP3A4)

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

#### Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnie worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie  $C_{max}$  i  $AUC_t$  worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu mogących wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

#### Voriconazole STADA zawiera laktozę jednowodną i sól

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.



Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jeżeli nie wyszczególniono inaczej, badania interakcji między produktami leczniczymi były przeprowadzane u zdrowych dorosłych pacjentów płci męskiej, u których uzyskiwano stan stacjonarny podając doustnie 200 mg worykonazolu dwa razy na dobę. Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podania.

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki mogące wydłużać odstęp QTc. W przypadku gdy istnieje potencjalne ryzyko zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (niektóre przeciwhistaminowe produkty lecznicze, chinidyna, cyzapryd, pimozyd), jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz poniżej i patrz punkt 4.3).

##### Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID”, trzy razy na dobę „TID”, częstość nieokreślona „ND”). Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono, wykorzystując średnią geometryczną przy 90% przedziale ufności, przy czym parametry oznaczono jako: w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 80%–125%. Gwiazdką (\*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Pomimo że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Pomimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i>		Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenu (400 mg QD lub powyżej) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Worykonazol może być stosowany

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Efawirenz 400 mg QD stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*</p>	<p>Efawirenz <math>C_{max}</math> ↑38% Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑44% Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓61% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓77%</p> <p>W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑23% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓7%</p>	<p>jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
<p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Pomimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi produktami leczniczymi.</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓69% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓4% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑195% Ryfabutyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑104% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ściśle monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyń). <b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓93% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓96%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p>Rytonawir <math>C_{max}</math> i <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓66% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓82%</p> <p>Rytonawir <math>C_{max}</math> ↓25% Rytonawir <math>AUC_{\tau}</math> ↓13% Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓24%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID),</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓39%	chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca zwyczajnego <i>[induktor CYP450; induktor glikoproteiny P]</i> 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	W niezależnym opublikowanym badaniu, worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓59%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Ewerolimus <i>[substrat CYP3A4, substrat glikoproteiny P]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacznie zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ przewiduje się, że worykonazol znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑57% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu.
Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{max}$ ↓49% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓69%  Fenytoina $C_{max}$ ↑67% Fenytoina $AUC_{\tau}$ ↑81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ ↑34% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑39%	Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i fenytoiny, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.  Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwzakrzepowe  Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) <i>[substrat CYP2C9]</i>  Inne doustne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze (fenpropumon,	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było około 2-krotne.  Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia oraz dostosowanie dawki przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	czasu protrombinowego.	
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie w osoczu benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]  Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)  Cyklosporyna (u biorców przeszczepu nerki, w stanie stabilnym, otrzymujących przewlekle cyklosporynę)  Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	W niezależnym opublikowanym badaniu, Syrolimus $C_{max}$ ↑6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie  Cyklosporyna $C_{max}$ ↑13% Cyklosporyna $AUC_{\tau}$ ↑70%  Takrolimus $C_{max}$ ↑117% Takrolimus $AUC_{\tau}$ ↑221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynane jest leczenie worykonazolem, zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i uważne monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>  U pacjentów leczonych takrolimusem rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki początkowej i uważne monitorowanie stężenia takrolimusu. Zwiększone stężenia takrolimusu wiązano z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidowe leki przeciwbólowe [substraty CYP3A4]  Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	W niezależnym opublikowanym badaniu, Oksykodon $C_{max}$ ↑1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidowych leków przeciwbólowych metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Konieczne może być częste monitorowanie działań niepożądanych opioidów.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Metadon (32–100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) $C_{max}$ ↑31% R-metadon (aktywny) $AUC_{\tau}$ ↑47% S-metadon $C_{max}$ ↑65% S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substraty CYP2C9]</i>  Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)  Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑100%  Diklofenak $C_{max}$ ↑114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności, związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Konieczne może być zmniejszenie dawki NLPZ.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑280% Worykonazol $C_{max}$ ↑15% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑41%  Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu.  U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron / etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etynyloestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Noretysteron $C_{max}$ ↑ 15% Noretysteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Worykonazol $C_{max}$ ↑ 14% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótko działające opioidowe przeciwbólowe produkty lecznicze <i>[substraty CYP3A4]</i>  Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)  Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	W niezależnym opublikowanym badaniu, alfentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑6-krotnie  W niezależnym opublikowanym badaniu, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste kontrolowanie pacjentów pod kątem zahamowania ośrodka oddechowego oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Pomimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) <i>[substraty CYP2C9]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> .
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* <i>[substraty i inhibitory CYP3A4]</i>	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i/lub utraty ich skuteczności oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. non nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) (np. delawirdyna, newirapina)* <i>[substraty, inhibitory CYP3A4 lub induktory CYP450]</i>	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[nieswoisty inhibitor CYP450 oraz lek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑18% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑23%	Bez zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat glikoproteiny P]</i>	Digoksyna $C_{max}$ ↔ Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔	Bez zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_{\tau}$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Bez zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe  Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	Bez zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_t$ ↔	Bez zmiany dawki.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Bez zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH żołądka]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔	Bez zmiany dawki.

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Worykonazolu nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki zdecydowanie przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii 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 przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zmienioną/zwiększoną percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregoś z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 układów i narządów.

Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					rak kolczysto-komórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia Endokrynologiczne			niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe <sup>3</sup> ,	obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> , neuropatia obwodowa,	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	



		parestezje, senność, zawroty głowy	atakacja, niedoczulica, zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia <sup>6</sup>	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowokomorowy, 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 <sup>9</sup>	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	zółtaczka, zółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby <sup>10</sup>	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki	wysypka	złuszczające zapalenie skóry,	zespół Stevensa-Johnsona,	toksycznomartwicze oddzielanie się	toczeń rumieniowaty

podskórnej		łysienie, wysypka plamistogrudkowa, świąd, rumień	zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	naskórka, obrzęk naczyńnioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiring, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	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 <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

\*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>1</sup> W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.

<sup>2</sup> W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

<sup>3</sup> W tym sztywność karku i tężyczka.

<sup>4</sup> W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne i encefalopatia metaboliczna.

<sup>5</sup> W tym akatyzja i parkinsonizm.

<sup>6</sup> Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.

<sup>7</sup> Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4.

<sup>8</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>9</sup> W tym duszność i duszność wysiłkowa.

<sup>10</sup> W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i hepatotoksyczność.

<sup>11</sup> W tym obrzęk okołoczołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

\*Działania niepożądane stwierdzone po zarejestrowaniu produktu leczniczego.

### Opis wybranych reakcji niepożądanych

#### *Zaburzenie widzenia*

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, 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 występuje 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 zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia ma zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowało przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Upośledzenie widzenia może być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki worykonazol powodował zmniejszenie amplitudy fali 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).

#### *Skórne działania niepożądane*

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

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia worykonazolem 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 kolczystokomórkowego skóry u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; mechanizm występowania nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

#### *Testy czynności wątroby*

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz  $>3$  x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby ustępowała podczas terapii bez konieczności dostosowania dawki lub po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia produktu wyłącznie. Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z występowaniem ciężkiego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby zakończone zgonem (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 trwale odstawiono w przypadku 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci w wieku od 2 do  $<12$  lat (169) oraz od 12 do  $<18$  lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do  $<12$  lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use”). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u

dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu sugerują, że reakcje skórne (zwłaszcza rumień) mogą częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane (nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu): reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych wystąpiły 3 przypadki omyłkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały maksymalnie pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono jedną reakcję niepożądaną, mianowicie 10-minutowy światłowstręt.

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze działające ogólnie, pochodna triazolu, kod ATC: J02A C03

#### 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 ergosterolu u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosterolu zawartego w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem układów cytochromu P450 grzybów niż systemów enzymatycznych cytochromu P450 różnych ssaków.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku w badaniach terapeutycznych. 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, ponieważ silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym odporne na flukonazol *C. krusei* i odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na wszystkie badane szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

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

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie) należały pojedyncze przypadki zakażeń *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* 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 izolowane klinicznie szczepy *Acremonium*, *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., oraz *Histoplasma capsulatum*, przy czym większość szczepów hamowanych było przez stężenia worykonazolu w zakresie od 0,05 do 2 µg/ml.

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

#### Stężenia graniczne

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

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

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

## Stężenia graniczne EUCAST

Szczepy <i>Candida</i>	Stężenie graniczne MIC (mg/l)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Niewystarczające dowody	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Niewystarczające dowody	
Inne <i>Candida</i> spp. <sup>4</sup>	Niewystarczające dowody	

<sup>1</sup> Szczepy z wartością MIC (minimalne stężenie hamujące) przekraczającą stężenie graniczne (S) charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej, a jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

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

<sup>3</sup> W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów z zakażeniem *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na produkt leczniczy u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Tym niemniej zanotowano jedynie 9 przypadków dostępnych dla analizy EUCAST i obecnie istnieją niewystarczające dowody pozwalające na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

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

### Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* spp. Skuteczność i wydłużenie życia po podaniu worykonazolu w porównaniu z konwencjonalnie stosowaną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, wielośrodowym badaniu z randomizacją obejmującym 277 pacjentów z zaburzoną odpornością leczonych przez okres 12 tygodni.

Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano, podając dawkę podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane doustnie, w dawce 200 mg co 12 godzin. Mediana czasu terapii worykonazolem w postaci dożylniej wynosiła 10 dni (zakres 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylniej mediana czasu trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosiła 76 dni (zakres 2–232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów związanych z chorobą, w tym radiograficznych/bronchoskopowych obecnych w okresie wyjściowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych produktem leczniczym porównawczym. Wskaźnik 84-dniowego przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych produktem leczniczym porównawczym i wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie okresu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, a w szczególności zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

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

### Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono 370 chorych (w wieku powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 osób z grupy leczonej amfoterycyną B a następnie flukonazolem miało ponadto udowodnione mikologicznie zakażenie tkanek głębokich. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu leczenia wynosiła 15 dni w obydwu grupach terapeutycznych. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu ds. oceny danych (ang. data review committee, DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głębokich po 12 tygodniach od zakończenia terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12 tygodniu po ZT, uznano za osoby, które nie odpowiedziały na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach terapeutycznych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

W analizie drugorzędowej, w której wykorzystano ocenę DRC w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol, obserwowano odpowiednio u 65% i 71% pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono ocenę badacza pozytywnych wyników we wszystkich 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), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach gatunkami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi dotyczącymi wrażliwości.

### Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skuteczny wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

*Fusarium* spp.: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą odpowiedź, u 4 częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zakażenie zatok a 3 uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

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

przeciwgrzybiczą.

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

W otwartym, porównawczym, 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.

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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



### Ostra białaczka szpikowa

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N = 98)</b>	<b>Itrakonazol (N = 109)</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania - dzień 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%)**
Sukces w dniu 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania 29

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

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

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

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierdzonego 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 QTc

Przeprowadzono badanie z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczące pojedynczej dawki, w układzie naprzemiennym, z oceną wpływu trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, maksymalne wydłużenie odstępu QTc w stosunku do okresu wyjściowego 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 QTc względem okresu wyjściowego nie wynosiło  $\geq 60$  ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QT nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni, dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi obserwowanymi u zdrowych ochotników.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Większe od proporcjonalnego zwiększenie ekspozycji obserwuje się wraz ze zwiększaniem dawki. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji ( $AUC_{\tau}$ ). Po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 200 mg (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ekspozycja na worykonazol była zbliżona do osiąganą po zastosowaniu postaci dożyłnej w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym 300 mg dawki podtrzymującej (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) była zbliżona do osiąganą po zastosowaniu postaci dożyłnej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających stężenia w osoczu zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu pierwszych 24 godzin od podania leku. W przypadku gdy nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i wystąpienia u większości osób w okresie 6 dni stanu stacjonarnego stężeń w osoczu.

### Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) po 1–2 godzinach od podania. Szacuje się, że całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami bogatymi w tłuszcz,  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

### Dystrybucja

Szacuje się, że objętość dystrybucji worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg mc., co wskazuje na dobrą penetrację do tkanek. Szacuje się, że wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów biorących udział w programie leku ostatniej

szansy wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

### Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność właściwości farmakokinetycznych worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15%–20% osób rasy żółtej to osobnicy wolno metabolizujący worykonazol. W rasie białej i czarnej częstość występowania osób wolno metabolizujących wynosi 3%–5%. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy białej i Japończyków wykazały, że osobnicy wolno metabolizujący są narażeni, średnio, na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_{\tau}$ ) w porównaniu do homozygotycznych osobników z szybkim metabolizmem. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni średnio na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

Głównym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko śladowe właściwości grzybobójcze i nie ma znaczenia dla ogólnej skuteczności worykonazolu.

### Eliminacja

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

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

Okres półtrwania worykonazolu w końcowej fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin po podaniu doustnym 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę okres półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### Płeć

W przypadku wielokrotnego podawania doustnego wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od wartości u zdrowych mężczyzn (18–45 lat). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

W programie badań klinicznych nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawkowania ze względu na płeć.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu z wielokrotnym zastosowaniem doustnych dawek, średnie wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były większe odpowiednio o 61% i 86% od wartości u zdrowych młodych mężczyzn (18–45 lat). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  pomiędzy zdrowymi kobietami w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i zdrowymi młodymi kobietami (18–45 lat).

W badaniach terapeutycznych nie dostosowano dawkowania ze względu na wiek. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem w osoczu a wiekiem. Profil bezpieczeństwa worykonazolu u pacjentów

młodych i w podeszłym wieku był podobny i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę u dzieci i młodzieży ustalono na podstawie danych uzyskanych w analizie farmakokinetyki populacyjnej danych zebranych od 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupy młodzieży w wieku od 12 do < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży oceniano wielokrotne stosowanie dawek dożylnych 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne stosowanie dawek doustnych (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg, 6 mg/kg oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie jednego badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc., podawaną dożylnie dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie 4 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większą zmienność osobniczą.

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

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

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych z takim samym schematem dawkowania. Niemniej jednak obserwowano mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masie ciała w porównaniu do dorosłych. Prawdopodobnie ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż młodzieży czy dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

W badaniu, w którym podano doustnie pojedynczą dawkę (200 mg) uczestnikom z prawidłową czynnością nerek albo łagodnym (klirens kreatyniny 41–60 ml/min) do ciężkiego (klirens kreatyniny < 20 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, zaburzenie czynności nerek nie miało znamiennej wpływu na właściwości farmakokinetyczne worykonazolu. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza krwi był podobny u osób z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg) AUC było o 233% większe u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B w skali Childa i Pugh'a) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza nie zależał od zaburzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnym podawaniem dawek doustnych,  $AUC_t$  u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B w skali Childa i Pugh'a) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a). Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania pacjentów opisano w punktach 4.2 i 4.4.

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

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że docelowym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także niewielkie zmiany w nadnerczach. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję, w wyniku czego 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, co jest 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  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K 29-32  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Laktoza jednowodna  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry wykonane z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22054

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2014 r.

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

04.08.2018