

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Mylan, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rozpuszczeniu proszku 1 ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Po przygotowaniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Biały, liofilizowany proszek.

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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).

Zaleca się, aby worykonazol był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

Worykonazol jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg oraz w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

## Leczenie

### Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

\*Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych

### Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne określające bezpieczeństwo dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu podczas długotrwałego leczenia są ograniczone (patrz punkt 5.2).

### Dostosowanie dawkowania (dorośli)

Jeśli pacjent nie toleruje dożylną dawkę 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dawka powinna być zmniejszona do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania, patrz niżej.

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

Dawkowanie worykonazolu u młodzieży powinno być takie samo jak u dzieci, gdyż ich metabolizm jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

|   | Dożylnie                 | Doustnie    |
|---|--------------------------|-------------|
| <b>Dawka nasycająca – schemat (pierwsze 24 godziny)</b> | 9 mg/kg mc. co 12 godzin | Niezalecane |

|   |                              |   |
|---|------------------------------|---|
| <b>Dawka podtrzymująca<br/>(po pierwszych 24 godzinach)</b> | 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę | 9 mg/kg mc. dwa razy na dobę<br>(maksymalna dawka 350 mg<br>dwa razy na dobę) |
|---|------------------------------|---|

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

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

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

Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.

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

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie pacjenta, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy zredukować stopniowo o 1 mg/kg mc.

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). Dane kliniczne określające bezpieczeństwo dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu podczas długotrwałego leczenia są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie

*Dostosowanie dawki*

Podczas stosowania profilaktycznego 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

Ryfabutyna lub fenytoina mogą być stosowane jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnego leku, hydroksypropylobetadeksu. U pacjentów tych powinno stosować się doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie dożylnego postaci worykonazolu. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenia kreatyniny w surowicy, a w przypadku ich zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnego na doustną (patrz punkt 5.2).

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

Substancja pomocnicza postaci dożylnego, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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 lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy).

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

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania 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.

Dane kliniczne określające bezpieczeństwo dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu podczas długotrwałego leczenia są ograniczone.

#### Sposób podawania

Voriconazole Mylan wymaga rekonstytucji oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylniej. Nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu jako bolus.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitalem, może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nadwrażliwość

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

#### Czas trwania terapii

Czas trwania leczenia postacią dożylną nie powinien być dłuższy niż 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

#### Zaburzenia sercowo - naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,

- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstępowanie QTc. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu aż do czterokrotnie większej niż zalecana dawka dobowo, na odstępowanie QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępowania QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

Reakcje takie, głównie w postaci uderzeń gorąca i nudności obserwowano podczas podawania dożylnego worykonazolu. W zależności od nasilenia objawów, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Hepatotoksyczność

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

#### Monitorowanie czynności wątroby

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

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

#### Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Voriconazole Mylan związane było z występowaniem fototoksyczności, w tym reakcji, takich jak piegi, plamy soczewicowate, rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfirię. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Mylan.

- Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. Squamous cell carcinoma)

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Voriconazole Mylan i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do

dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Mylan 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 produktu leczniczego Voriconazole Mylan (patrz poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Skórne reakcje złuszczone

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Mylan obserwowano reakcje, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Mylan 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 Voriconazole Mylan (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) w trakcie długotrwałego leczenia produktem Voriconazole Mylan.

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

### Reakcje niepożądane dotyczące oka

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

### Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

### Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych worykonazolem, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

### Monitorowanie czynności trzustki

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - HSCT) podczas leczenia worykonazolem powinni podlegać ścisłej kontroli. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Zwiększoną aktywności enzymów wątrobowych obserwowano częściej wśród dzieci i młodzieży (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.

- Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (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 stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ściśle monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyńówki). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają 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 dla pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

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

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

#### Metadon (substrat CYP3A4)

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

#### Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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



#### Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

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

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  worykonazolu. Nie ustalono w jakim stopniu należy zmniejszyć dawki i (lub) częstość stosowania worykonazolu i flukonazolu, aby wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

#### Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi zostały zamieszczone w poniższej tabeli (raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID”, trzy razy na dobę „TID”, częstość nieokreślona „ND”). Kierunek strzałek dla każdego z parametrów farmakokinetycznych wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (przy 90% przedziale ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono ( $\leftrightarrow$ ), poniżej ( $\downarrow$ ) lub powyżej ( $\uparrow$ ). Gwiazdką (\*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  i  $AUC_{0-\infty}$  przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

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

| <b>Produkt leczniczy</b><br><i>[Mechanizm interakcji]</i> | <b>Interakcje</b><br><b>Zmiana wartości średniej</b><br><b>geometrycznej (%)</b> | <b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego</b><br><b>stosowania</b> |
|---|--|---|
|---|--|---|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna<br/>[substraty CYP3A4]</p>   | <p>Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i>.</p>   | <p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>  |
| <p>Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital)<br/>[silne induktory CYP450]</p>   | <p>Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.</p>  | <p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>  |
| <p>Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)</p> | <p>Efawirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38%<br/>Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44%<br/>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77%</p> <p>W porównaniu do efawirenzu 600 mg QD,<br/>Efawirenz <math>C_{max}</math> ↔<br/>Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID,<br/>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7%</p> | <p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenz (400 mg QD lub wyższa) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenz powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2 i 4.4).</p> |
| <p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina)<br/>[substraty CYP3A4]</p>   | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.</p>   | <p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>  |
| <p>Ryfabutyna<br/>[silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p>  | <p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID,<br/>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑ 195%<br/>Ryfabutyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331%</p>  | <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka)</p>     |

|  |   |  |
|--|---|--|
| 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*   | W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID,<br>Worykonazol C <sub>max</sub> ↑ 104%<br>Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87%   | podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu.  |
| Ryfampicyna (600 mg QD)<br>[silny induktor CYP450]   | Worykonazol C <sub>max</sub> ↓ 93%<br>Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96%  | <b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)   |
| Rytonawir (inhibitor proteazy)<br>[silny induktor CYP450;<br>inhibitor i substrat CYP3A4]<br><br>Duża dawka (400 mg BID)<br><br>Mała dawka (100 mg BID)* | Rytonawir C <sub>max</sub> ↓ AUC <sub>τ</sub> ↔<br>Worykonazol C <sub>max</sub> ↓ 66%<br>Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82%<br><br>Rytonawir C <sub>max</sub> ↓ 25%<br>Rytonawir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13%<br>Worykonazol C <sub>max</sub> ↓ 24%<br>Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39% | Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).<br><br>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu. |
| Ziele dziurawca<br>[induktor CYP450; induktor P-gp]<br>300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)                    | Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych.<br>Worykonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%   | <b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)   |
| Ewerolimus<br>[substrat CYP3A4, substrat P-gp]   | Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.  | Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).   |
| Flukonazol (200 mg QD)<br>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]   | Worykonazol C <sub>max</sub> ↑ 57%<br>Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 79%<br>Flukonazol C <sub>max</sub> ND<br>Flukonazol AUC <sub>τ</sub> ND  | Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować ten efekt. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany po flukonazolu.   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Fenytoina<br/><i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>   | <p>Worykonazol C<sub>max</sub> ↓ 49%<br/>Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 69%</p> <p>Fenytoina C<sub>max</sub> ↑ 67%<br/>Fenytoina AUC<sub>τ</sub> ↑ 81%<br/>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID,<br/>Worykonazol C<sub>max</sub> ↑ 34%<br/>Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↑ 39%</p> | <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.</p> <p>Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).</p> |
| <p>Leki przeciwzakrzepowe</p> <p>Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu)<br/><i>[substrat CYP2C9]</i></p> <p>Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol)<br/><i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i></p> | <p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.</p> <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.</p>  | <p>Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>  |
| <p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam)<br/><i>[substraty CYP3A4]</i></p>   | <p>Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.</p>   | <p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Leki immunosupresyjne<br/>[substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki przewlekłe przyjmujących cyklosporynę)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p> | <p>Syrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-krotnie<br/>Syrolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna <math>C_{max}</math> ↑ 13%<br/>Cyklosporyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117%<br/>Takrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221%</p> | <p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>U pacjentów leczonych cyklosporyną, rozpoczynających leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u></p> |
| <p>Długo działające opioidy<br/>[substrat CYP3A4]</p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p>  | <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych.<br/>Oksykodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-krotnie<br/>Oksykodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-krotnie</p>  | <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>   |
| <p>Metadon (32-100 mg QD)<br/>[substrat CYP3A4]</p>  | <p>R-metadon (aktywny) <math>C_{max}</math> ↑ 31%<br/>R-metadon (aktywny) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47%<br/>S-metadon <math>C_{max}</math> ↑ 65%<br/>S-metadon <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 103%</p>  | <p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.</p>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)<br/>[substrat CYP2C9]</p> <p>Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)</p> <p>Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)</p>                                 | <p>S-Ibuprofen <math>C_{max}</math> ↑ 20%<br/>S-Ibuprofen <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100%</p> <p>Diklofenak <math>C_{max}</math> ↑ 114%<br/>Diklofenak <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 78%</p>  | <p>Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p>   |
| <p>Omeprazol (40 mg QD)*<br/>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</p>   | <p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↑ 116%<br/>Omeprazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 280%<br/>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 15%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 41%</p> <p>Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.</p> | <p>Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu.</p> <p>U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.</p>  |
| <p>Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</p> <p>Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>   | <p>Etynyloestradiol <math>C_{max}</math> ↑ 36%<br/>Etynyloestradiol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 61%<br/>Noretysteron <math>C_{max}</math> ↑ 15%<br/>Noretysteron <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 53%<br/>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 14%<br/>Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 46%</p>  | <p>Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.</p>  |
| <p>Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4]</p> <p>Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)</p> <p>Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)</p> | <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych.<br/>Alfentanył <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 6-krotnie</p> <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych.<br/>Fentanył <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 1,34-krotnie</p>   | <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.</p> |
| <p>Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]</p>  | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdomyolizy.</p>  | <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.</p>  |
| <p>Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]</p>   | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.</p>   | <p>Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.</p>   |
| <p>Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]</p>  | <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.</p>  | <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)*<br>[substraty i inhibitory CYP3A4]  | Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.   | Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki. |
| Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> ) (np. delawirdyna, newirapina)<br>[substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450] | 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)<br>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]  | Worykonazol $C_{max}$ ↑ 18%<br>Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%  | Zmiana dawki nie jest konieczna.  |
| Digoksyna (0,25 mg QD)<br>[substrat P-gp]   | Digoksyna $C_{max}$ ↔<br>Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔  | Zmiana dawki nie jest konieczna.  |
| Indynawir (800 mg TID)<br>[inhibitor i substrat CYP3A4]   | Indynawir $C_{max}$ ↔<br>Indynawir $AUC_{\tau}$ ↔<br>Worykonazol $C_{max}$ ↔<br>Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↔   | Zmiana dawki nie jest konieczna   |
| Antybiotyki makrolidowe<br><br>Erytromycyna (1 g BID)<br>[inhibitor CYP3A4]<br><br>Azytromycyna (500 mg QD)   | Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔<br><br>Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔<br>Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.  | Zmiana dawki nie jest konieczna   |
| Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g)<br>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]   | Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔<br>Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau}$ ↔  | Zmiana dawki nie jest konieczna.  |
| Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg)<br>[substrat CYP3A4]   | Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11%<br>Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%  | Zmiana dawki nie jest konieczna   |

|   |  |                                 |
|---|--|---------------------------------|
| Ranitydyna (150 mg BID)<br><i>[zwiększa pH żołądka]</i> | Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ | Zmiana dawki nie jest konieczna |
|---|--|---------------------------------|

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Worykonazolu nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Mylan.

##### Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. 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 leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo 270 pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przetyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników.

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

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



### Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

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

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

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

Działania niepożądane 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 kolczystoko mórkowy skóry *  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |   | agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość | niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia                   | roziane wykrzepianie wewnątrz naczyń iowe                               |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |   |  | nadwrażliwość   | reakcja anafilaktyczna  |  |
| Zaburzenia endokrynologiczne   |   |  | niewydolność 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> , parestezje, senność, zawroty głowy | obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku  | encefalopatia wątrobowa, zespół Guillain-Barre, oczopląs   |  |
| Zaburzenia oka   | niedowidzenie <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 przedsionkowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy |  |
| Zaburzenia naczyń  |  | 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,                       | zapalenie warg, niestrawność,   | zapalenie otrzewnej,  |  |  |

|  |   |  |  |   |   |
|--|---|--|--|---|---|
|  | bóle brzucha, nudności                        | zaparcia, zapalenie dziąseł  | zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka                           |   |   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych             | nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby | żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby <sup>10</sup>             | niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa                                       |   |   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej             | wysypka                                       | złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łysienie, rumień | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka | toksyczno-martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyń naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfirie rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa | toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, 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      | reakcje w miejscu wstrzyknięcia, choroby 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-niedokrwienna 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.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia widzenia*

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

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

### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko).

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia 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 kolczystkomórkowego skóry u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; mechanizm prowadzący do występowania tego nowotworu nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

### *Testy czynności wątroby*

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów

otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową rzadko było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczk, rzadko zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje związane z infuzją dożylną*

U zdrowych osób podczas podawania dożylniej postaci worykonazolu występowały reakcje typu anafilaktoidalnego, takie jak: uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały bezpośrednio po rozpoczęciu wlewu (patrz także 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 leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl) Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i hydroksypropylobetadeksu z organizmu.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

##### Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.

##### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W 10 badaniach terapeutycznych, mediana średnich i maksymalnych stężeń w osoczu, u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/ml (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/ml). Nie stwierdzono dodatniego związku pomiędzy średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku. Zależności te nie były badane w ramach badań dotyczących stosowania profilaktycznego.

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

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

#### Stężenia graniczne

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

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

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

#### EUCAST stężenia graniczne

| Szczepy <i>Candida</i>   | Stężenie graniczne MIC (mg/L) |             |
|--|-------------------------------|-------------|
|  | ≤S (wrażliwe)                 | >R (oporne) |
| <i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>   | 0,125                         | 0,125       |
| <i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>   | 0,125                         | 0,125       |
| <i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>   | 0,125                         | 0,125       |
| <i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>   | zbyt mała ilość danych        |             |
| <i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>   | zbyt mała ilość danych        |             |
| Inne gatunki <i>Candida</i> <sup>4</sup>   | zbyt mała ilość danych        |             |
| <sup>1</sup> Szczepy z wartością MIC (minimalne stężenie hamujące) przekraczającą stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek są rzadkie lub nie były dotychczas raportowane. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy |                               |             |

powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

- <sup>2</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21% mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane *in vitro* wykazały nieznaczne zwiększenie oporności *C. glabrata* na worykonazol.
- <sup>3</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Tym niemniej, zanotowano jedynie 9 przypadków dostępnych dla analizy EUCAST. Obecnie istnieje zbyt mała ilość dowodów pozwalających na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.
- <sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

### Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni.

Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylniej wynosił 10 dni (przedział 2-85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylniej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2-232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, stwierdzonych w punkcie początkowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

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

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

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

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono 370 chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. 9 osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania



wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano, że nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych reakcją na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

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

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

#### Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Wykazano skuteczność worykonazolu wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po

allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej. Za sukces uznano możliwość kontynuowania stosowania profilaktycznego badanego leku przez 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po przeszczepieniu. Zmodyfikowana grupa wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, *ang. Modified intent-to-treat*) obejmowała 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, *ang. Acute Myeloid Leukemia*). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie profilaktyczne badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

| <b>Punkty końcowe badania</b>   | <b>Worykonazol<br/>N = 224</b> | <b>Itrakonazol<br/>N = 241</b> | <b>Różnica w odsetkach<br/>i 95% przedział ufności<br/>(CI)</b> | <b>Wartość<br/>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<br>stosowania profilaktycznego<br>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<br>prawdopodobne inwazyjne<br>zakażenie grzybicze wystąpiło<br>do dnia 180                           | 3 (1,3%)                       | 5 (2,1%)                       | -0,7% (-3,1%; 1,6%)   | 0,5390               |
| Potwierdzone lub<br>prawdopodobne inwazyjne<br>zakażenie grzybicze wystąpiło<br>do dnia 100                           | 2 (0,9%)                       | 4 (1,7%)                       | -0,8% (-2,8%; 1,3%)   | 0,4589               |
| Potwierdzone lub<br>prawdopodobne inwazyjne<br>zakażenie grzybicze wystąpiło<br>w trakcie stosowania badanego<br>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<br/>N = 98</b> | <b>Itrakonazol<br/>N = 109</b> | <b>Różnica w odsetkach<br/>i 95% przedział ufności<br/>(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

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

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

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

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

### Czas trwania leczenia

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

### Dzieci i młodzież

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

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

#### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania hydroksypropylobetadeksu jest ograniczone do 21 dni (250 mg/kg/dobę).

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobre przenikanie leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, których leczono ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

### Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

### Eliminacja

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

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

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

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### *Płeć*

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

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Nie ma więc konieczności dostosowania dawkowania ze względu na płeć.

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

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

### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny  $> 2,5$  mg/dL), może wystąpić kumulacja substancji pomocniczej hydroksylopropylobetadeksu. (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, profil farmakokinetyczny hydroksypropylobetadeksu będącego składnikiem produktu leczniczego Voriconazole Mylan, ma krótki okres półtrwania 1 do 2 godzin, i nie wykazuje kumulacji po kolejnych dawkach dziennych. U zdrowych pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, większość (> 85%) z 8-gramowej dawki hydroksypropylobetadeksu jest wydalana z moczem. U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, okres półtrwania został zwiększony ponad wartości normalne odpowiednio o około dwa-, trzy, cztery, sześć razy. U tych pacjentów kolejne wlewy mogą powodować kumulację hydroksypropylobetadeksu aż do momentu gdy stanu równowagi zostanie osiągnięty. Hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowany z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), AUC było o 233% większe u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (Child-Pugh A i B) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od upośledzenia czynności wątroby.

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropylobetadeks  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Worykonazolu nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Należy skontrolować worek, aby upewnić się, że infuzja zakończyła się. Po zakończeniu wlewu worykonazolu, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania innych leków dożylnych.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe wlewy skoncentrowanych roztworów elektrolitów:

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Worykonazolu nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym lub krótkotrwałym wlewem skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylne.

Całkowite żywienie pozajelitowe:

Podczas stosowania worykonazolu nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (TPN), ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania worykonazolu.

Do rozcieńczania worykonazolu nie wolno stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór powinien być użyty natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania roztworu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C (lodówka), o ile proszek rozpuszczono w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Wykazano, że roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem i wieczkiem typu „flip off”.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Jeśli próżnia (obniżone ciśnienie) w fiolce nie powoduje wprowadzenia rozpuszczalnika do środka, taką fiolkę należy wyrzucić. Aby zapewnić dokładne odmierzenie



objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.

Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć. Można podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

W celu otrzymania roztworu do infuzji o stężeniu 0,5 – 5 mg/ml wymaganą objętość koncentratu należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do wlewów (patrz tabela poniżej).

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań

roztworze mleczanu sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do infuzji dożylnych

0,45% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych

5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych

Zgodność worykonazolu z innymi roztworami, niż te wymienione wyżej lub w punkcie 6.2, nie została określona.

#### **Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Mylan 10 mg/ml**

| Masa ciała (kg) | Objętość koncentratu Voriconazole Mylan (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania: |                                   |                                   |                                   |                                   |
|-----------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                 | dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)  | dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek) | dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek) | dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek) | dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek) |
| 10              | -  | 4,0 ml (1)                        | -                                 | 8,0 ml (1)                        | 9,0 ml (1)                        |
| 15              | -  | 6,0 ml (1)                        | -                                 | 12,0 ml (1)                       | 13,5 ml (1)                       |
| 20              | -  | 8,0 ml (1)                        | -                                 | 16,0 ml (1)                       | 18,0 ml (1)                       |
| 25              | -  | 10,0 ml (1)                       | -                                 | 20,0 ml (1)                       | 22,5 ml (2)                       |
| 30              | 9,0 ml (1)   | 12,0 ml (1)                       | 18,0 ml (1)                       | 24,0 ml (2)                       | 27,5 ml (2)                       |
| 35              | 10,5 ml (1)  | 14,0 ml (1)                       | 21,0 ml (2)                       | 28,0 ml (2)                       | 31,5 ml (2)                       |
| 40              | 12,0 ml (1)  | 16,0 ml (1)                       | 24,0 ml (2)                       | 32,0 ml (2)                       | 36,0 ml (2)                       |
| 45              | 13,5 ml (1)  | 18,0 ml (1)                       | 27,0 ml (2)                       | 36,0 ml (2)                       | 40,5 ml (2)                       |
| 50              | 15,0 ml (1)  | 20,0 ml (1)                       | 30,0 ml (2)                       | 40,0 ml (2)                       | 45,5 ml (2)                       |
| 55              | 16,5 ml (1)  | 22,0 ml (2)                       | 33,0 ml (2)                       | 44,0 ml (3)                       | 49,5 ml (3)                       |
| 60              | 18,0 ml (1)  | 24,0 ml (2)                       | 36,0 ml (2)                       | 48,0 ml (3)                       | 54,0 ml (3)                       |
| 65              | 19,5 ml (1)  | 26,0 ml (2)                       | 39,0 ml (2)                       | 52,0 ml (3)                       | 58,5 ml (3)                       |
| 70              | 21,0 ml (2)  | 28,0 ml (2)                       | 42,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 75              | 22,5 ml (2)  | 30,0 ml (2)                       | 45,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 80              | 24,0 ml (2)  | 32,0 ml (2)                       | 48,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 85              | 25,5 ml (2)  | 34,0 ml (2)                       | 51,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 90              | 27,0 ml (2)  | 36,0 ml (2)                       | 54,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 95              | 28,5 ml (2)  | 38,0 ml (2)                       | 57,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |
| 100             | 30,0 ml (2)  | 40,0 ml (2)                       | 60,0 ml (3)                       | -                                 | -                                 |

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

22574

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/07/2015

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

10/2018