

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Accordpharma, 50 mg, tabletki powlekane  
Voriconazole Accordpharma, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voriconazole Accordpharma, 50 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletkę zawiera 50 mg worykonazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 44,95 mg laktozy jednowodnej.

Voriconazole Accordpharma, 200 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletkę zawiera 200 mg worykonazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 179,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Voriconazole Accordpharma, 50 mg, tabletki powlekane  
Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana o średnicy 7 mm, z wytłoczonym napisem „VC50” po jednej stronie.

Voriconazole Accordpharma, 200 mg, tabletki powlekane  
Biała, owalna, obustronnie wypukła tabletkę powlekana o wymiarach 15,5 mm × 7,9 mm, z wytłoczonym napisem „VC200” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych krwiotwórczych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem oraz w jego trakcie należy monitorować i, w razie potrzeby, korygować zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hipokalcemia (patrz punkt 4.4)

Mogą być dostępne inne moce i postacie farmaceutyczne worykonazolu, takie jak 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji lub 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

### Leczenie

#### *Dorośli*

Leczenie należy rozpocząć od podania dożylnie lub doustnie dawki nasycającej produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma w określonym schemacie dawkowania, w celu uzyskania w 1. dniu stężeń w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. W związku z dużą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym (96%; patrz punkt 5.2) można zmienić drogę podawania z dożylniej na doustną, jeśli jest to uzasadnione ze względów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat zaleceń dotyczących dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

	Podanie dożylne	Podanie doustne	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*
<b>Schemat podawania dawki nasycającej (w ciągu pierwszych 24 godzin)</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 to również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

#### Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy i zależy od klinicznej i mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Jeśli narażenie na produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma jest długotrwałe, przekracza 180 dni (6 miesięcy), należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4. i 5.1).

#### Dostosowanie dawkowania (dorośli)

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

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia w zwiększonych dawkach, 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).

Postępowanie w zapobieganiu zakażeniom opisano poniżej.

#### Dzieci (w wieku od 2 do <12 lat) oraz młodzież z małą masą ciała (od 12 do 14 lat i <50 kg)

Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma należy dawkować u młodzieży tak jak u dzieci, gdyż w tym wieku metabolizm worykonazolu może przebiegać w sposób bardziej zbliżony do obserwowanego u dzieci niż u osób dorosłych.

Poniżej przedstawiono zalecany schemat dawkowania.

	<b>Podanie dożylnie</b>	<b>Podanie doustne</b>
<b>Schemat podawania dawki nasycającej (w ciągu pierwszych 24 godzin)</b>	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane
<b>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</b>	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)

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

Zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym podawanym dożylnie, a podanie doustne należy rozważyć wyłącznie po uzyskaniu istotnej poprawy klinicznej. Należy zauważyć, że dożylnie podanie dawki 8 mg/kg mc. zapewnia około 2-krotnie większy ogólny wpływ worykonazolu na organizm niż podana doustnie dawka 9 mg/kg mc.

Zalecenia dotyczące dawkowania drogą doustną u dzieci określono na podstawie badań, w których worykonazol podawano w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. U dzieci i młodzieży nie badano równoważności biologicznej proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci i młodzieży, w tej populacji pacjentów mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Z tego względu u dzieci w wieku od 2 do <12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

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

Worykonazol należy dawkować tak jak u dorosłych.

Dostosowanie dawkowania [dzieci (od 2 do <12 lat) oraz młodzież z małą masą ciała (od 12 do 14 lat i masie ciała <50 kg)]

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać o 1 mg/kg mc. (lub o 50 mg, jeśli początkowo podawano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy stopniowo zmniejszać o 1 mg/kg mc. (lub o 50 mg, jeśli początkowo podawano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zapobieganie zakażeniom u dorosłych i dzieci

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

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania w stosowaniu zapobiegawczym jest taki sam, jak w przypadku leczenia w odpowiednich grupach wiekowych. Należy zapoznać się z powyższymi tabelami dotyczącymi leczenia.

Czas stosowania w zapobieganiu zakażeniom

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania worykonazolu w przypadku podawania przez czas dłuższy niż 180 dni nie zostały odpowiednio ocenione w badaniach klinicznych.

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

#### Poniższe zalecenia dotyczą zarówno stosowania w leczeniu, jak i w zapobieganiu zakażeniom

##### Dostosowanie dawkowania

Podczas stosowania zapobiegawczego nie zaleca się modyfikacji dawki w sytuacji braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. Jeśli wystąpią działania niepożądane związane z leczeniem, należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

##### Modyfikacja dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi lekami

Fenytoinę można podawać równocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę (lub ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg); patrz punkty 4.4 i 4.5.

Należy w miarę możliwości unikać skojarzenia worykonazolu z ryfabutyką. Jeśli jednak zastosowanie tego leczenia skojarzonego będzie niezbędne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (lub ze 100 mg do 200 mg doustnie dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg); patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz można podawać równocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenu zostanie zmniejszona o 50%, czyli do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

##### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na farmakokinetykę worykonazolu po podaniu doustnym. Z tego powodu nie jest konieczna modyfikacja dawki doustnej podawanej pacjentom z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu lekkim lub ciężkim (patrz punkt 5.2).

Worykonazol jest usuwany w trakcie hemodializy z klirensiem wynoszącym 121 ml/min. Trwająca 4 godziny hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby konieczna była modyfikacja dawkowania.

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (klasa A i B w skali Childa-Pugha), otrzymujących worykonazol, zaleca się stosowanie standardowego schematu podawania dawki nasycającej, jednak dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby [aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy].

Stosowanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby oraz z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka, dlatego ten lek można podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści z leczenia

przeważają nad ryzykiem. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ściśle kontrolować ze względu na toksyczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma, tabletki powlekane należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub jedną godzinę po posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, karbamazepiną i fenobarbitalem, ponieważ może to znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie standardowych dawek worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej, ponieważ efawirenz w tych dawkach powoduje istotne zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu u osób zdrowych. Worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu (patrz punkt 4.5; informacje o mniejszych dawkach przedstawiono w punkcie 4.4).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem w dużych dawkach (400 mg dwa razy na dobę i większych), ponieważ rytonawir w tych dawkach znacząco zmniejsza stężenia worykonazolu w osoczu u osób zdrowych (patrz punkt 4.5; niższe dawki przedstawiono w punkcie 4.4).

Jednoczesne stosowanie z alkaloidami sporyszu (ergotaminą, dihydroergotaminą), będącymi substratami enzymu CYP3A4, ponieważ zwiększone stężenie tych substancji w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne stosowanie z zielem dziurawca (patrz punkt 4.5).

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

#### Reakcje nadwrażliwości

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma pacjentom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Rzadko dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia lekami kardi toksycznymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne stosowanie leków, które mogą przyczyniać się do wystąpienia takich zaburzeń. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, takimi jak:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc
- kardiomiopatia, zwłaszcza z występującą jednocześnie niewydolnością serca  
bradykardia zatokowa;
- objawowe zaburzenia rytmu serca
- równoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc. Przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem oraz w jego trakcie należy kontrolować i, w razie konieczności, korygować zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hipokalcemia (patrz punkt 4.2). W grupie zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym oceniono wpływ na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu przekraczającej maksymalnie 4-krotnie zwykłą dawkę dobową. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

#### Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych w czasie leczenia worykonazolem obserwowano przypadki ciężkich zaburzeń czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, także ze skutkiem śmiertelnym). Przypadki zaburzeń czynności wątroby obserwowano głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Wśród pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpiły przemijające zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę. Zaburzenia czynności wątroby najczęściej ustępowały po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Kontrolowanie czynności wątroby

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma nie występują objawy hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności badania aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma, a także co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Jeśli jednak na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie będzie kontynuowane (patrz punkt 4.2), badania kontrolne można wykonywać rzadziej, raz w miesiącu, o ile nie wystąpią zmiany w wynikach badań czynności wątroby.

Jeśli nastąpi znaczne zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, stosowanie produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma należy zakończyć, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Należy kontrolować czynność wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów.

#### Działania niepożądane dotyczące wzroku

Obserwowano przypadki długotrwałych działań niepożądanych dotyczących wzroku, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczę zastoinową (patrz punkt 4.8).

#### Działania niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem zwykle leczeni są równocześnie produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym i występują u nich choroby, które mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Monitorowanie czynności nerek

Należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią zaburzenia czynności nerek, w tym prowadzić badania laboratoryjne, w szczególności oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy.

#### Kontrolowanie czynności trzustki

Pacjentów, szczególnie dzieci, obarczonych czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (np. niedawna chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych) należy uważnie obserwować podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć wykonanie badania aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

### Działania niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona. Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie obserwować i przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma, jeśli zmiany chorobowe nasilają się.

Dodatkowo stosowanie produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma związane było z występowaniem fototoksyczności jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne oraz pseudoporfirii. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, unikali podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma narażenia na bezpośrednie działanie światła słonecznego, a także nosili odzież chroniącej przed światłem słonecznym i stosowali krem z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

### Leczenie długotrwałe

Jeśli narażenie jest długotrwałe (leczenie lub zapobieganie zakażeniom), przekraczające 180 dni (6 miesięcy), konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego należy rozważyć konieczność ograniczenia okresu narażenia na produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma (patrz punkty 4.2. i 5.1). Opisane poniżej ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.

Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. squamous cell carcinoma). Niektórzy z tych pacjentów zgłaszali wcześniej wystąpienie reakcji fototoksyczności. Jeśli taka reakcja wystąpi, należy przeprowadzić wielospecjalistyczne konsultacje, a pacjenta skierować do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych. Jeśli mimo wystąpienia zmian chorobowych związanych z fototoksycznością leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma jest kontynuowane, należy systematycznie i regularnie wykonywać badanie dermatologiczne w celu umożliwienia wczesnego wykrycia i rozpoczęcia leczenia zmian przednowotworowych. Jeśli stwierdzi się wystąpienie na skórze zmian przednowotworowych lub raka kolczystokomórkowego, należy przerwać leczenie worykonazolem.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i aktywnością fosfatazy zasadowej obserwowano u pacjentów po przeszczepieniach. Jeśli u pacjenta wystąpią bóle kostne oraz zmiany w obrazie radiologicznym wskazujące na zapalenie okostnej, po przeprowadzeniu wielospecjalistycznej konsultacji należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności worykonazolu u pacjentów w wieku poniżej dwóch lat (patrz punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. U dzieci i młodzieży obserwowano większą częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych należy kontrolować czynność wątroby. U dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być ograniczona. W takim przypadku zaleca się dożylnie podawanie worykonazolu.

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej populacji pacjentów należy stosować rygorystyczne środki ochrony przed działaniem światła. U dzieci, u których wystąpiły uszkodzenia związane z fotostarzeniem skóry, takie jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca oraz kontrole dermatologiczne nawet po zakończeniu leczenia.

### Profilaktyka

W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych obejmujących fototoksyczność i raka kolczystokomórkowego, ciężkich lub długotrwałych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych.

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

Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia fenytoiny podczas jej równoczesnego stosowania z worykonazolem. Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

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

Podczas równoczesnego stosowania worykonazolu z efawirenzem dawkę worykonazolu należy zwiększyć do 400 mg co 12 godzin, a dawkę efawirenu zmniejszyć do 300 mg co 24 godziny (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 4.5).

#### Ryfabutyna (silny induktor cytochromu CYP450)

Podczas równoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz kontrolę pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych z ryfabutyną (np. zapalenia błony naczyniowej oka). Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyiny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Nie zaleca się równoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ jest spodziewane, że worykonazol będzie powodował istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu. Obecnie brak wystarczających danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

#### Metadon (substrat CYP3A4)

Podczas równoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste kontrole pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych i objawów toksyczności związanych z metadonem, w tym wydłużenia odstępu QTc, ponieważ podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem zwiększa się stężenie metadonu. Może być konieczne zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

#### Krótkodziałające opioidy (substraty CYP3A4)

Podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyli) (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas równoczesnego stosowania z worykonazolem wydłuża się 4-krotnie, a w opublikowanym niezależnym badaniu dotyczącym równoczesnego stosowania worykonazolu i fentanylu wykazano, że zwiększa się wówczas średnia wartość  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu, może być konieczne częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (w tym dłuższy okres kontrolowania czynności oddechowej).

#### Długodziałające opioidy (substraty CYP3A4)

Podczas równoczesnego podawania z worykonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może być konieczne częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (patrz punkt 4.5).

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

Równoczesne podawanie drogą doustną worykonazolu i flukonazolu powodowało u osób zdrowych istotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  oraz  $AUC_T$  worykonazolu. Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości podawania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować to działanie. Jeśli worykonazol jest stosowany bezpośrednio po flukonazolu, zaleca się kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych związanych z worykonazolem (patrz punkt 4.5).



Produkt leczniczy Voriconazole Accordpharma, tabletki powlekane zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Jeśli nie wskazano inaczej, badania dotyczące interakcji między lekami były prowadzone u zdrowych mężczyzn, u których uzyskiwano stan stacjonarny wielokrotnie podając doustnie worykonazol w dawce 200 mg dwa razy na dobę (BID). Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podawania leku.

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc. Ponieważ istnieje również możliwość, że stosowanie worykonazolu może zwiększać stężenia w osoczu substancji metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (określonych leków przeciwhistaminowych, chinidyny, cyzaprydu, pimozydu), równoczesne podawanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz poniżej oraz punkt 4.3).

##### Tabela interakcji

W poniższej tabeli wymieniono interakcje pomiędzy worykonazolem i innymi produktami leczniczymi (dawki raz na dobę oznaczono skrótem „QD”, dwa razy na dobę jako „BID”, trzy razy na dobę skrótem „TID”, a nieokreśloną częstość dawkowania jako „ND”). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego wyznaczono wykorzystując średnią geometryczną (przy 90% przedziale ufności), parametry zawarte w przedziale 80-125% oznaczono (↔), poniżej (↓), a powyżej (↑). Gwiazdka (\*) wskazuje interakcję dwukierunkową. Wartości AUC<sub>T</sub>, AUC<sub>t</sub> oraz AUC<sub>0-∞</sub> odzwierciedlają pole powierzchni pod krzywą pomiędzy kolejnymi dawkami, odpowiednio od wartości zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar oraz od czasu zero do nieskończoności.

Interakcje w tabeli przedstawiono w następującej kolejności: przeciwwskazania, interakcje wymagające modyfikacji dawkowania oraz uważnej obserwacji klinicznej i (lub) biologicznej, a na końcu leki, które nie wykazują istotnych interakcji farmakokinetycznych, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

<b>Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania</b>
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna [substraty CYP3A4]	Chociaż tego nie badano, zwiększone stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu <i>torsade de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina oraz długodziałające barbiturany (np. fenobarbital, metylofenobarbital) [silne induktory CYP450]	Chociaż tego nie badano, karbamazepina i długodziałające barbiturany prawdopodobnie znacząco zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
<p>Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Efawirenz 400 mg QD stosowany równocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz 300 mg QD stosowany równocześnie z worykonazolem 400 mg BID*</p>	<p><math>C_{max}</math> efawirenu ↑ 38%  <math>AUC_T</math> efawirenu ↑ 44%  <math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 61%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 77%</p> <p>W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD  <math>C_{max}</math> efawirenu ↔  <math>AUC_T</math> efawirenu ↑ 17%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID  <math>C_{max}</math> worykonazolu ↑ 23%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 7%</p>	<p>Stosowanie standardowych dawek worykonazolu z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4,3)</p> <p>Worykonazol można podawać równocześnie z efawirenzem, jeśli zwiększy się dawkę podtrzymującą worykonazolu do 400 mg BID i zmniejszy dawkę efawirenu do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
<p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Chociaż tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia sporyszem.</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (stosowane równocześnie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (stosowane równocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p><math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 69%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 78%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID  <math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 4%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 32%</p> <p><math>C_{max}</math> ryfabutyny ↑ 195%  <math>AUC_T</math> ryfabutyny ↑ 331%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID  <math>C_{max}</math> worykonazolu ↑ 104%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. podawanych dożylnie BID lub z 200 mg do 350 mg podawanych doustnie BID (lub ze 100 mg do 200 mg podawane doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas równoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi oraz obserwację pacjenta pod względem działań niepożądanych związanych z ryfabutyną (np. zapalenia błony naczyniowej oka).</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]</p>	<p><math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 93%  <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 96%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p><math>C_{max}</math> i <math>AUC_T</math> rytonawiru ↔ <math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 66% <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 82%</p> <p><math>C_{max}</math> rytonawiru ↓ 25% <math>AUC_T</math> rytonawiru ↓ 13% <math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 24% <math>AUC_T</math> worykonazolu ↓ 39%</p>	<p>Równoczesne podawanie worykonazolu i rytonawiru w dużych dawkach (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy unikać równoczesnego podawania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu.</p>
<p>Dziurawiec zwyczajny [induktor cytochromu P450; induktor glikoproteiny P] 300 mg TID (stosowane równocześnie z pojedynczą dawką worykonazolu 400 mg)</p>	<p>W niezależnym opublikowanym badaniu <math>AUC_{0-\infty}</math> worykonazolu ↓ 59%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat glikoproteiny P]</p>	<p>Chociaż tego nie badano, worykonazol może istotnie zwiększać stężenia ewerolimusu w osoczu.</p>	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ worykonazol będzie prawdopodobnie powodował istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</p>	<p><math>C_{max}</math> worykonazolu ↑ 57% <math>AUC_T</math> worykonazolu ↑ 79% <math>C_{max}</math> flukonazolu ND <math>AUC_T</math> flukonazolu ND</p>	<p>Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości dawkowania worykonazolu i flukonazolu, mogących wyeliminować to działanie. Jeśli worykonazol jest podawany naprzemiennie po flukonazolu, zaleca się obserwację pacjenta pod względem działań niepożądanych związanych z worykonazolem</p>

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
<p>Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (stosowane równocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p><math>C_{max}</math> worykonazolu ↓ 49% AUC<sub>T</sub> worykonazolu ↓ 69%</p> <p><math>C_{max}</math> fenytoiny ↑ 67% AUC<sub>T</sub> fenytoiny ↑ 81%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID <math>C_{max}</math> worykonazolu ↑ 34% AUC<sub>T</sub> worykonazolu ↑ 39%</p>	<p>Należy unikać równoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu.</p> <p>Fenytoinę można podawać równocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymującą dawkę dożylną worykonazolu zwiększy się do 5 mg/kg mc. BID lub dawkę doustną z 200 mg do 400 mg BID (lub ze 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 równocześnie z worykonazolem 300 mg BID) [substrat CYP2C9]</p> <p>Inne doustne pochodne kumaryny (np. fenpropakumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było około 2-krotne</p> <p>Chociaż tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu, co może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego.</p>	<p>Zaleca się dokładne kontrolowanie czasu protrombinowego oraz innych odpowiednich parametrów krzepnięcia, a także odpowiednie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Chociaż tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia w osoczu benzodiazepin, które są metabolizowane przez enzym CYP3A4, i prowadzić do wydłużenia działania nasennego.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.</p>

Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]	Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u pacjentów w stanie stabilnym po przeszczepieniu nerki, leczonych długotrwale cyklosporyną)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>W niezależnym opublikowanym badaniu</p> <p><math>C_{max}</math> syrolimusu ↑ 6,6-krotnie <math>AUC_{0-\infty}</math> syrolimusu ↑ 11-krotnie</p> <p><math>C_{max}</math> cyklosporyny ↑ 13% <math>AUC_T</math> cyklosporyny ↑ 70%</p> <p><math>C_{max}</math> takrolimusu ↑ 117% <math>AUC_t</math> takrolimusu ↑ 221%</p>	<p>Równoczesne podawanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Podczas rozpoczynania leczenia worykonazolem u pacjentów przyjmujących już cyklosporynę zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i uważne kontrolowanie jej stężenia. Podwyższone stężenia cyklosporyny wiązały się z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy uważnie kontrolować stężenie cyklosporyny i w razie konieczności zwiększyć jej dawkę.</u></p> <p>Podczas rozpoczynania leczenia worykonazolem u pacjentów przyjmujących już takrolimus zaleca się zmniejszenie dawki takrolimusu do jednej trzeciej początkowej dawki i uważne kontrolowanie jego stężenia. Podwyższone stężenia takrolimusu wiązały się z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy uważnie kontrolować stężenie takrolimusu i w razie konieczności zwiększyć jego dawkę.</u></p>
<p>Długo działające opioidy [substraty CYP3A4]</p> <p>Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)</p>	<p>W niezależnym opublikowanym badaniu</p> <p><math>C_{max}</math> oksykodonu ↑ 1,7-krotnie <math>AUC_{0-\infty}</math> oksykodonu ↑ 3,6-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może być konieczne częste obserwowanie pacjenta pod względem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>
<p>Metadon (32–100 mg QD) [substrat CYP3A4]</p>	<p><math>C_{max}</math> R-metadonu (czynnego) ↑ 31% <math>AUC_T</math> R-metadonu (czynnego) ↑ 47% <math>C_{max}</math> S-metadonu ↑ 65% <math>AUC_T</math> S-metadonu ↑ 103%</p>	<p>Zaleca się częste obserwowanie pacjenta pod względem działań niepożądanych i objawów toksyczności związanych z metadonem, w tym wydłużenia odstępu QTc. Może być konieczne zmniejszenie dawki metadonu.</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcja</b> <b>Zmiany średniej geometrycznej</b> <b>(%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące</b> <b>równoczesnego podawania</b>
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substraty CYP2C9]</i>  Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)  Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	$C_{max}$ S-ibuprofenu ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-ibuprofenu ↑ 100%  $C_{max}$ diklofenaku ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ diklofenaku ↑ 78%	Zaleca się częste obserwowanie pacjenta pod względem działań niepożądanych i objawów toksyczności związanych z NLPZ. Może być konieczne zmniejszenie dawki NLPZ.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	$C_{max}$ omeprazolu ↑ 116% $AUC_T$ omeprazolu ↑ 280% $C_{max}$ worykonazolu ↑ 15% $AUC_T$ worykonazolu ↑ 41%  Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami enzymu CYP2C19, a przez to powodować zwiększenie stężeń w osoczu tych produktów leczniczych.	Nie zaleca się modyfikacji dawki worykonazolu.  Podczas rozpoczynania leczenia worykonazolem u pacjentów przyjmujących już omeprazol w dawkach wynoszących 40 mg i większych zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron + etynyloestradiol (1 mg + 0,035 mg QD)	$C_{max}$ etynyloestradiolu ↑ 36% $AUC_T$ etynyloestradiolu ↑ 61% $C_{max}$ noretysteronu ↑ 15% $AUC_T$ noretysteronu ↑ 53% $C_{max}$ worykonazolu ↑ 14% $AUC_T$ worykonazolu ↑ 46%	Poza obserwacją pacjenta pod względem działań niepożądanych worykonazolu zaleca się prowadzenie obserwacji pod względem działań niepożądanych związanych z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.
Krótko działające opioidy <i>[substraty CYP3A4]</i>  Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. równocześnie z naloksonem)  Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	W niezależnym opublikowanym badaniu $AUC_{0-\infty}$ alfentanyłu ↑ 6-krotnie  W niezależnym opublikowanym badaniu $AUC_{0-\infty}$ fentanyłu ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanyłu i metabolizowanych przez enzym CYP3A4 (np. sufentanyłu). Zaleca się rozszerzone i częste kontrolowanie pacjenta pod względem depresji układu oddechowego oraz innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Statyny (np. lowastatyna) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Chociaż tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia w osoczu statyn, które są metabolizowane przez enzym CYP3A4, i prowadzić do rhabdomyolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, gliburyd) <i>[substraty CYP2C9]</i>	Chociaż tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych sulfonilomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.

<b>Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania</b>
Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Chociaż tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia alkaloidów barwnika w osoczu i prowadzić do wystąpienia neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka.
Inne inhibitory proteazy wirusa HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przeprowadzono badań klinicznych. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy wirusa HIV, a inhibitory proteazy wirusa HIV mogą również hamować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz może wystąpić konieczność modyfikacji dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przeprowadzono badań klinicznych. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że NNRTI mogą hamować metabolizm worykonazolu, a worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Wyniki dotyczące wpływu efawirenu na metabolizm worykonazolu sugerują, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz może wystąpić konieczność modyfikacji dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 i lek zwiększający pH soku żołądkowego]	$C_{max}$ worykonazolu ↑ 18% $AUC_T$ worykonazolu ↑ 23%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat glikoproteiny P]	$C_{max}$ digoksyny ↔ $AUC_T$ digoksyny ↔	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	$C_{max}$ indynawiru ↔ $AUC_T$ indynawiru ↔ $C_{max}$ worykonazolu ↔ $AUC_T$ worykonazolu ↔	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
Antybiotyki makrolidowe  Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]  Azytromycyna (500 mg QD)	$C_{max}$ oraz $AUC_T$ worykonazolu ↔  $C_{max}$ oraz $AUC_T$ worykonazolu ↔  Wpływ worykonazolu na metabolizm erytromycyny i azytromycyny nie jest znany.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
Kwas mykofenolowy (pojedyncza dawka 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	$C_{max}$ kwasu mykofenolowego ↔ $AUC_t$ kwasu mykofenolowego ↔	Nie ma konieczności modyfikacji dawki

<b>Produkt leczniczy [mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcja Zmiany średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania</b>
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	$C_{max}$ prednizolonu ↑ 11% AUC <sub>0-∞</sub> prednizolonu ↑ 34%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
Ranitydyna (150 mg BID) [lek zwiększający pH soku żołądkowego]	$C_{max}$ oraz AUC <sub>T</sub> worykonazolu ↔	Nie ma konieczności modyfikacji dawki

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

##### Ciąża

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Voriconazole Accordpharma nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, konieczne jest, aby w trakcie leczenia stosowała skuteczną metodę antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Wydzielanie worykonazolu do mleka ludzkiego nie było dotychczas badane. W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie obserwowano negatywnego wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voriconazole Accordpharma wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zmienioną (wzmocnioną) percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, pacjent powinien unikać wykonywania czynności mogących nieść zagrożenie, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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



Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: upośledzenie widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, niewydolność oddechowa i ból brzucha.

Działania niepożądane miały zasadniczo nasilenie od lekkiego do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic podczas analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w zależności od wieku, rasy i płci.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstość występowania przedstawiono w następujący sposób: 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			

Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
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 Guillaina-Barrego, oczopląs	
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia <sup>6</sup>	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	torsades de pointes, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych <sup>9</sup>	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby <sup>10</sup>	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksyczno-martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńnioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból pleców	zapalenie stawów		zapalenie okostnej*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		ostra niewydolność nerek, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
<i>Badania diagnostyczne</i>		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 tężycza.

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

<sup>5</sup> W tym akatyzya 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

### *Upośledzenie widzenia*

W badaniach klinicznych bardzo często obserwowano upośledzenie widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) podczas leczenia worykonazolem. Upośledzenie wzroku jest przemijające i całkowicie odwracalne, w większości ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut. Nie zaobserwowano istotnego klinicznie długoterminowego wpływu na wzrok. Stwierdzono tendencję do zmniejszania nasilenia po podaniu wielokrotnych dawek worykonazolu. Upośledzenie widzenia zasadniczo miało lekkie nasilenie, rzadko prowadziło do przerwania leczenia i nie wiązało się z żadnymi długotrwałymi następstwami. Występowanie upośledzenia widzenia może wiązać się z większymi stężeniami w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania nie jest znany, chociaż miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). W badaniu ERG dokonuje się pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany w badaniu ERG nie pogłębiały się podczas trwającego 29 dni leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu leku.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano długotrwałe działania niepożądane dotyczące wzroku (patrz punkt 4.4).

### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem występowały bardzo często, jednak z reguły dotyczyły pacjentów z ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie kilka innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowana. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma obserwowano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko).

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie obserwować i przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma, jeśli zmiany nasilają się. Obserwowano reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, szczególnie podczas leczenia długotrwałego (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Accordpharma przez dłuższy czas obserwowano przypadki wystąpienia raka kolczystkomórkowego skóry. Mechanizm rozwoju tej choroby nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

### *Badania czynności wątroby*

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3x 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 w wynikach badań czynności wątroby mogą być związane z większymi stężeniami w osoczu i (lub) większymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby wracała do wartości prawidłowych w trakcie leczenia, w części przypadków bez konieczności modyfikacji dawki leku, w innych natomiast po zmniejszeniu dawki aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową wiązało się z występowaniem ciężkiej hepatotoksyczności. Obejmowała ona przypadki żółtaczkę, zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4)

#### *Zapobieganie zakażeniom*

W wielośrodkowym badaniu porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, porównującym stosowanie worykonazolu i itakonazolu w ramach profilaktyki pierwotnej u osób dorosłych i młodzieży poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, bez uprzedniego potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego, częstość trwałego przerwania leczenia worykonazolem z powodu działań niepożądanych wyniosła 39,3% w porównaniu z częstością na poziomie 39,6% w grupie otrzymującej itakonazol. Wynikające z leczenia działania niepożądane dotyczące wątroby skutkowały trwałym przerwaniem podawania leku badanego u 50 uczestników (21,4%) leczonych worykonazolem i u 18 uczestników (7,1%) otrzymujących itakonazol.

#### 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 w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu świadczą o tym, że w populacji dzieci i młodzieży reakcje skórne (zwłaszcza rumień) mogą występować częściej niż u dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, odnotowano następujące działania niepożądane (w przypadku których nie można wykluczyć związku z leczeniem worykonazolem): reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki zapalenia trzustki u dzieci i młodzieży.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych stwierdzono 3 przypadki przypadkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały nie więcej niż pięciokrotność zalecanej dożyłnej dawki

worykonazolu. Zaobserwowano jeden przypadek działania niepożądanego w postaci światłowstrętu utrzymującego się przez 10 minut.

Nie jest znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest usuwany w trakcie hemodializy z klirensiem wynoszącym 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może wspomóc eliminację worykonazolu z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC J02AC03

#### Mechanizm działania

Worykonazol to lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli. Główny mechanizm działania worykonazolu opiera się na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, kluczowego etapu biosyntezy ergosteroli w komórkach grzybów. Nagromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może warunkować 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 dotyczących zastosowania terapeutycznego mediany średnich i maksymalnych stężeń w osoczu u poszczególnych uczestników w ramach badań wyniosły odpowiednio 2425 ng/ml (rozstęp ćwiartkowy od 1193 ng/ml do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp ćwiartkowy od 2027 ng/ml do 6302 ng/ml). W badaniach dotyczących zastosowań terapeutycznych nie stwierdzono dodatniego powiązania pomiędzy średnim, maksymalnym i minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu a skutecznością leku. Tej zależności nie oceniano w badaniach dotyczących zastosowań profilaktycznych.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały dodatnie powiązanie pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w wynikach badań czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. Nie przeprowadzono badań dotyczących dostosowania dawki w zastosowaniach profilaktycznych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach *in vitro* worykonazol wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki *Candida* (w tym szczepy *C. krusei* odporne na flukonazol oraz odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*), a także działa grzybobójczo na wszystkie przebadane gatunki *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje w warunkach *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, definiowana jako uzyskanie odpowiedzi częściowej lub całkowitej, została wykazana wobec szczepów *Aspergillus spp.*, w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektórych szczepów *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans*, oraz *Fusarium spp.*

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

W badaniach *in vitro* wykazano działanie leku na izolowane klinicznie szczepy *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* i *Histoplasma capsulatum*. Wzrost większości tych szczepów był hamowany przez worykonazol w stężeniach mieszczących się w zakresie 0,05–2 µg/ml.

W warunkach *in vitro* wykazano działanie przeciwko następującym patogenom, jednak jego znaczenie kliniczne nie jest znane: *Curvularia spp.* i *Sporothrix spp.*

#### Stężenia graniczne

W celu izolacji i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać materiał na posiew i do wykonania innych istotnych badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych). Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewów i innych badań. Jednak po uzyskaniu wyników badań należy odpowiednio dostosować leczenie mające na celu eliminację zakażenia.

Do gatunków wywołujących najczęściej zakażenia u ludzi należą *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*. Zwykle w ich przypadku minimalne stężenie hamujące (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) worykonazolu jest mniejsze niż 1 mg/l.

Jednak działanie worykonazolu w warunkach *in vitro* na poszczególne gatunki z rodzaju *Candida* nie jest jednorodne. Szczególnie w przypadku szczepów *C. glabrata* wartości MIC worykonazolu w przypadku szczepów opornych na flukonazol są proporcjonalnie większe niż w przypadku szczepów wrażliwych na flukonazol. Z tego względu należy dołożyć wszelkich starań, aby przyporządkować wyizolowany szczep *Candida* do konkretnego gatunku. Jeśli możliwe jest określenie wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, uzyskane wartości MIC można zinterpretować z wykorzystaniem kryteriów stężeń granicznych opracowanych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

#### Stężenia graniczne wg EUCAST

Gatunki <i>Candida</i>	Wartość graniczna MIC [mg/l]	
	≤W (wrażliwy)	>O (oporny)
<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>	dane niewystarczające	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	dane niewystarczające	
Inne szczepy <i>Candida spp.</i> <sup>4</sup>	dane niewystarczające	

<sup>1</sup> Szczepy z wartościami MIC powyżej wartości granicznej charakterystycznej dla drobnoustrojów wrażliwych na lek (W) są rzadkie lub nie były dotychczas notowane. Dla każdego z wyizolowanych szczepów należy powtórzyć identyfikację i badanie wrażliwości mikrobiologicznej, a jeśli wynik się potwierdzi, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego.

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie worykonazolem u pacjentów z zakażeniami wywołwanymi przez grzyby z gatunku *C. glabrata* była o 21% mniejsza niż w przypadku zakażeń powodowanych przez grzyby z gatunku *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 leczenie worykonazolem u pacjentów z zakażeniami wywołwanymi przez grzyby z gatunku *C. krusei* była zbliżona do obserwowanej u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Ponieważ jednak EUCAST dysponował jedynie 9 przypadkami na potrzeby analizy, brak wystarczających dowodów, aby wyznaczyć stężenie graniczne dla *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu stężeń granicznych niezależnych od gatunku.

### Doświadczenie kliniczne

W tym punkcie za zadowalający wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

### Zakażenia wywoływane przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* — skuteczność leczenia aspergilozy u pacjentów ze złym rokowaniem

Worykonazol wykazuje w warunkach *in vitro* działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie czasu przeżycia podczas stosowania worykonazolu w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem amfoterycyną B w przypadku pierwotnego leczenia ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby i obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością leczonych przez 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, a następnie w dawce podtrzymującej wynoszącej 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej 7 dni. Następnie możliwa była zmiana drogi podania doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem podawanym dożylnie wynosiła 10 dni (zakres 2–85 dni). Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem podawanym doustnie po wcześniejszym leczeniu dożylnym wynosiła 76 dni (zakres 2–232 dni).

Zadowalającą odpowiedź ogólną (całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich związanych z zakażeniem objawów, w tym stwierdzanych w badaniu radiologicznym lub bronchoskopowym, występujących w punkcie początkowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem i u 31% pacjentów przyjmujących produkt porównawczy. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był statystycznie istotnie wyższy niż pacjentów leczonych produktem porównawczym. Wykazano również istotne statystycznie i klinicznie korzyści wynikające ze stosowania worykonazolu, zarówno w ocenie czasu do wystąpienia zgonu, jak i czasu do przerwania leczenia z powodu toksyczności.

W tym badaniu potwierdzono wyniki z wcześniejszego prospektywnego badania, w którym obserwowano poprawę u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka niekorzystnego rokowania, w tym chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, a szczególnie zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

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

### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

W porównawczym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wykazano skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 370 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii i z udokumentowaną kandydemią, spośród których 248 było leczonych worykonazolem. U 9 pacjentów z grupy leczonej worykonazolem i u 5 z grupy otrzymującej amfoterycynę B, a następnie flukonazol, potwierdzono również w badaniu mikologicznym zakażenie tkanek głębokich. Z udziału w tym badaniu wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15 dni w obu grupach terapeutycznych. W analizie podstawowej pozytywną odpowiedź ocenianą przez komisję ds. opracowywania danych (DRC, ang. Data Review Committee), której członkowie nie wiedzieli zastosowanym leczeniu, definiowano jako ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, w tym eradykację szczepu *Candida* z krwi oraz zakażonych tkanek głębokich po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (EOT, ang. end of therapy). Pacjentów, którzy nie zostali poddani ocenie po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, uwzględniono w grupie z niepowodzeniem leczenia. W tej analizie pozytywną odpowiedź zaobserwowano u 41% pacjentów w obu badanych grupach.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano oceny DRC z ostatniego punktu czasowego możliwego do oceny (EOT lub 2, 6 bądź 12 tygodni po EOT), odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie w



grupie leczonej worykonazolem w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol, wyniósł odpowiednio 65% i 71%.

W poniższej tabeli przedstawiono przeprowadzoną przez badacza ocenę zadowolających wyników końcowych w każdym z tych punktów czasowych.

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

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

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkimi, opornymi, ogólnoustrojowymi zakażeniami *Candida* (w tym z kandydemią, a także rozszianymi i innymi inwazyjnymi kandydozami), u których wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, było nieskuteczne. Pozytywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W zakażeniach gatunkami opornymi na flukonazol innymi niż *C. albicans* zadowolający wynik leczenia zaobserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (odpowiedzi całkowite) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 odpowiedzi całkowitych, 1 odpowiedzi częściowa). Dane dotyczące skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi na temat wrażliwości ocenionych patogenów.

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

Skuteczność worykonazolu wykazano w odniesieniu do następujących rzadkich patogenów grzybiczych.

*Scedosporium* spp. Pozytywną odpowiedź na leczenie worykonazolem obserwowano u 16 (u 6 całkowitą, u 10 częściową) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* oraz u 2 (częściową) spośród 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Dodatkowo pozytywną odpowiedź zaobserwowano u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp. U 7 z 17 pacjentów leczenie worykonazolem okazało się skuteczne (3 przypadki odpowiedzi całkowitej, 4 — odpowiedzi częściowej). Spośród tych 7 pacjentów u 3 występowało zakażenie gałki ocznej, u 1 zakażenie zatok, a u 3 pacjentów — zakażenie rozsiane. U czterech dodatkowych pacjentów z fuzariozą występowało zakażenie wywołane przez kilka drobnoustrojów. U dwóch z nich zaobserwowano zadowolający wynik leczenia.

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

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

W wielośrodkowym badaniu porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, porównano stosowanie worykonazolu i itrakonazolu w profilaktyce pierwotnej u osób dorosłych i młodzieży poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Powodzenie leczenia definiowano jako możliwość kontynuacji podawania leku badanego w ramach profilaktyki przez 100 dni po zabiegu HSCT (bez przerw trwających ponad 14 dni), a także przeżycie bez wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po zabiegu HSCT. W zmodyfikowanej grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem

(MITT, ang. modified intent-to-treat) uwzględniono 465 pacjentów poddawanych zabiegowi allogenicznego HSCT, spośród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. acute myeloid leukemia). Wśród wszystkich pacjentów 58% stanowiły osoby poddawane leczeniu mieloablacyjnemu. Podawanie leku badanego w ramach stosowania profilaktycznego rozpoczęto niezwłocznie po zabiegu HSCT: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, natomiast 241 — itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego z użyciem leku badanego w grupie MITT wyniosła 96 dni w przypadku worykonazolu oraz 68 dni w przypadku itrakonazolu.

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki skuteczności leczenia oraz inne drugorzędowe punkty końcowe.

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol n = 224</b>	<b>Itrakonazol n = 241</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Powodzenie leczenia w dniu 100.	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Ukończenie co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego leku badanego	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Przeżycie do 180. dnia	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI do 180. dnia	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI do 100. dnia	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Wystąpienie potwierdzonego lub prawdopodobnego IFI podczas stosowania leku badanego	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

\*\* Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności oraz wartość p uzyskane po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość przypadków rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI) do dnia 180. oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania, który stanowi powodzenie leczenia profilaktycznego w 180. dniu, odpowiednio w przypadku pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) oraz leczonych schematami mieloablacyjnymi:

### Ostra białaczka szpikowa

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (n = 98)</b>	<b>Itrakonazol (n = 109)</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
Wystąpienie IFI — dzień 180.	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

\*\* Przedstawiono wartości uzyskane z wykorzystaniem 5% marginesu co najmniej równoważności.

\*\*\* Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności uzyskane po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

### Schematy leczenia mietoablacyjnego

Punkty końcowe badania	Worykonazol (n = 125)	Itrakonazol (n = 143)	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)
Wystąpienie IFI — dzień 180.	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Powodzenie leczenia w dniu 180.*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%***

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

\*\* Przedstawiono wartości uzyskane z wykorzystaniem 5% marginesu co najmniej równoważności.

\*\*\* Różnica w odsetkach, 95% przedział ufności uzyskany po zastosowaniu korekty z uwzględnieniem randomizacji.

### Profilaktyka wtórna IFI — skuteczność u pacjentów poddawanych zabiegowi HSCT z potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI w wywiadzie

W ramach wielośrodkowego, nieporównawczego badania prowadzonego metodą otwartej próby oceniono stosowanie worykonazolu jako profilaktyki wtórnej w przypadku dorosłych pacjentów poddawanych zabiegowi allogenicznego HSCT z potwierdzonym lub prawdopodobnym IFI w wywiadzie. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek przypadków potwierzonego lub prawdopodobnego IFI w ciągu pierwszego roku po zabiegu HSCT. W grupie MITT uwzględniono 40 pacjentów z IFI w wywiadzie, w tym 31 z aspergilozą, 5 z kandydozą i 4 z innymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego leku badanego w grupie MITT wyniosła 95,5 dnia.

Potwierdzone lub prawdopodobne IFI rozwinęło się w przypadku 7,5% (3/40) pacjentów w ciągu pierwszego roku po zabiegu HSCT. Były to: jeden przypadek kandydemii, jeden przypadek scedosporiozy (u obu pacjentów nawrót wcześniejszego IFI) oraz jeden przypadek zygomikozy. Odsetek przeżycia w 180. dniu wyniósł 80,0% (32/40), a po 1 roku — 70,0% (28/40).

### Czas trwania leczenia

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

### Dzieci i młodzież

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

### Badania kliniczne oceniające wpływ na odstęp QTc

W grupie zdrowych ochotników przeprowadzono randomizowane badanie skrzyżowane prowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujące podanie pojedynczej dawki w celu oceny wpływu na odstęp QTc trzech podawanych doustnie dawek worykonazolu oraz ketokonazolu. Skorygowana

względem placebo wartość średnia maksymalnego wydłużenia odstępu QTc w stosunku do punktu początkowego po podaniu worykonazolu w dawce 800 mg, 1200 mg oraz 1600 mg wyniosła odpowiednio 5,1 ms, 4,8 ms oraz 8,2 ms i 7,0 ms po zastosowaniu ketokonazolu w dawce 800 mg. U żadnego uczestnika w którejkolwiek z grup nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc wynoszącego  $\geq 60$  ms względem punktu początkowego. U żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QTc nie przekroczyło istotnej klinicznie wartości progowej 500 ms.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określono u osób zdrowych, w szczególnych grupach pacjentów oraz u pozostałych pacjentów. Podczas doustnego podawania worykonazolu w dawce 200 mg lub 300 mg dwa razy na dobę przez 14 dni pacjentom obarczonym ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (charakterystyczne dla 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. Wraz ze zwiększaniem dawki obserwuje się większy od proporcjonalnego wzrost narażenia. Szacuje się, że przeciętnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego wzrostu narażenia ( $AUC_{\tau}$ ). Doustna dawka podtrzymująca wynosząca 200 mg (lub 100 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) skutkuje narażeniem na worykonazol zbliżonym do uzyskiwanego po podaniu dawki dożylniej 3 mg/kg mc. Doustna dawka podtrzymująca wynosząca 300 mg (lub 150 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) skutkuje narażeniem na worykonazol zbliżonym do uzyskiwanego po podaniu dawki dożylniej 4 mg/kg mc. Podczas stosowania zalecanych schematów podawania dożylniej lub doustnej dawki nasycającej, stężenia w osoczu zbliżone do stanu stacjonarnego są osiągnięte w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu dawki. W wyniku wielokrotnego podawania worykonazolu dwa razy na dobę bez zastosowania dawki nasycającej, u większości pacjentów dochodzi do jego kumulacji i osiągnięcia stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym w okresie 6 dni.

### Wchłanianie

Worykonazol po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany, a maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) są osiągnięte po 1–2 godzinach. Szacuje się, że całkowita dostępność biologiczna worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kilka dawek worykonazolu zostanie podanych wraz z posiłkami bogatymi w tłuszcze, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  zmniejszą się odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany kwasowości pH soku żołądkowego nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

### Dystrybucja

Szacuje się, że objętość dystrybucji worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na jego dobre przenikanie do tkanek. Szacuje się, że wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzonych u ośmiu pacjentów leczonych w ramach programu z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, we wszystkich przypadkach wykazano wykrywalne stężenia worykonazolu.

### Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 wątrobowego cytochromu P450.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że istotną rolę w metabolizmie worykonazolu odgrywa enzym CYP2C19. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15–20% populacji azjatyckiej mogą stanowić osoby o powolnym metabolizmie. W rasie kaukaskiej i czarnej osoby o powolnym metabolizmie stanowią 3–5% populacji. W badaniach przeprowadzonych u

zdrowych osób rasy kaukaskiej i Japończyków wykazano, że w przypadku osób o powolnym metabolizmie narażenie na worykonazol ( $AUC_{\tau}$ ) jest średnio 4-krotnie wyższe niż u osób z homozygotycznym fenotypem szybkiego metabolizmu. U szybko metabolizujących heterozygotycznych osób narażenie na worykonazol jest średnio 2-krotnie większe niż u osób homozygotycznych szybko metabolizujących.

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

### Eliminacja

Worykonazol jest eliminowany poprzez metabolizm wątrobowy i tylko mniej niż 2% niezmienionego leku jest wydalane z moczem.

Po zastosowaniu znakowanej radioaktywnie dawki worykonazolu stwierdzono, że w moczu odzyskiwane jest około 80% radioaktywności 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 doustnie dawki 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Płeć*

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

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu obserwowane w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Z tego powodu nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na płeć.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania dawek doustnych wartości  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  w przypadku zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były odpowiednio o 61% i 86% wyższe niż u zdrowych, młodych mężczyzn (18–45 lat). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i zdrowych, młodych kobiet (18–45 lat).

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

### Dzieci i młodzież

Zalecane dawki w przypadku dzieci i młodzieży ustalono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych uzyskanych od 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat oraz od 26 pacjentów z niedoborem odporności w wieku od 12 do <17 lat. W 3 badaniach farmakokinetycznych w grupie dzieci oceniono wielokrotne podanie dożylnie dawek wynoszących 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 podanie doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) dawek wynoszących 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 200 mg dwa razy na dobę. W jednym badaniu farmakokinetycznym u młodzieży oceniono dawki nasycające obejmujące dożylnie podanie 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w 1. dniu, a następnie 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustne podanie

tabletek 300 mg dwa razy na dobę. W grupie dzieci i młodzieży zaobserwowano większą zmienność międzyosobniczą niż u pacjentów dorosłych.

Porównanie danych farmakokinetycznych z populacji dzieci i młodzieży oraz populacji osób dorosłych wskazało, że przewidywane całkowite narażenie ( $AUC_T$ ) u dzieci po dożylnym podaniu dawki nasycającej 9 mg/kg mc. było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po dożylnym podaniu dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywane całkowite narażenie u dzieci po dożylnym podaniu dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. Przewidywane całkowite narażenie u dzieci po doustnym podaniu dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę było porównywalne do uzyskiwanego u osób dorosłych po doustnym podaniu 200 mg dwa razy na dobę. Dożylne podanie dawki 8 mg/kg mc. będzie skutkowało prawie 2-krotnie większym narażeniem na worykonazol niż w przypadku doustnego podania dawki 9 mg/kg mc.

Większa dawka podtrzymująca podawana dożylnie u dzieci związana jest ze zwiększonym wydalaniem, wynikającym z większego stosunku masy wątroby do masy ciała niż u osób dorosłych. Jednak u dzieci i młodzieży z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku, dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być ograniczona. W takim przypadku zaleca się dożylne podawanie worykonazolu.

Narażenie na worykonazol u większości pacjentów z grupy młodzieży było porównywalne do narażenia u dorosłych stosujących te same schematy dawkowania. Jednak u niektórych młodych pacjentów z tej grupy, o małej masie ciała, obserwowano niższe narażenie na worykonazol niż u dorosłych. Jest prawdopodobne, że ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż osób dorosłych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ustalono, że pacjenci w wieku 12–14 lat o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg powinni otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenie czynności nerek

W badaniu oceniającym doustne podanie pojedynczej dawki leku (200 mg) pacjentom z prawidłową czynnością nerek i z lekkim (klirens kreatyniny 41–60 ml/min) do ciężkiego (klirens kreatyniny <20 ml/min) zaburzeniem czynności nerek farmakokinetyka worykonazolu nie była istotnie zmieniona na skutek zaburzenia czynności nerek. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów z różnym stopniem nasilenia zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg) wartość  $AUC$  była o 233% większa u pacjentów z lekką do umiarkowaną (stopień A i B w skali Childa-Pugha) marskością wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenie czynności wątroby nie miało wpływu na stopień wiązania worykonazolu z białkami.

W badaniu obejmującym wielokrotne podanie dawek doustnych wartość  $AUC_T$  u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą wynoszącą 100 mg dwa razy na dobę, była zbliżona do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazano, że narządem docelowym jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwwgrzybiczych, już przy narażeniu na stężenie w osoczu podobnym do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także niewielkie zmiany w nadnerczach. W konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących

bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol wywierał teratogeny wpływ w szczurów oraz toksyczny wpływ na płód u królików po takim samym narażeniu ogólnoustrojowym jak uzyskiwane u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu dotyczącym wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy worykonazol po narażeniu mniejszym niż uzyskiwane u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszała przeżywalność potomstwa w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu prawdopodobnie zależy od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest on zbliżony do obserwowanego w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych. Podawanie worykonazolu nie wywoływało zaburzenia płodności u samców i samic szczura po narażeniu ogólnoustrojowym zbliżonym do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K29/32  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza 6cP  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Laktoza jednowodna  
Makrogol 3350  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Bliстер z PVC/aluminium w pudełkach zawierających 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

50 mg: 22823  
200 mg: 22824

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2015

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

12.12.2019