

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volric, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu (*Voriconazolum*).

1 ml roztworu powstałego po rozpuszczeniu proszku, zawiera 10 mg worykonazolu. Po sporządzeniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Biały lub prawie biały, liofilizowany proszek.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim zakresie działania, jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w wymienionych niżej wskazaniach.

Leczenie inwazyjnej aspergilozy.

Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Leczenie ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych wywołanych przez *Candida* (w tym *C. krusei*).

Leczenie ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Produkt Volric należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu, zakażeniami.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Należy kontrolować, czy nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, i w razie konieczności korygować je przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby Volric podawać z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc. na godzinę przez 1 do 3 godzin.

Worykonazol jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg.

### Leczenie

#### *Dorośli*

Leczenie należy rozpocząć od podawania w określonym schemacie, dożylnie lub doustnie, dawki nasycającej, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do występujących w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%; patrz punkt 5.2), możliwa jest zamiana drogi dożylnej na doustną drogę, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli.

	Dożylnie	Doustnie	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 40 kg*
<b>Schemat podawania dawki nasycającej (pierwsze 24 godziny)</b>	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin
<b>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</b>	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

\* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

#### **Czas trwania leczenia**

Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz powinien być możliwie najkrótszy. Podczas długotrwałego leczenia worykonazolem, dłuższego niż 180 dni (6 miesięcy), konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne niezbędne do ustalenia bezpieczeństwa długotrwałego stosowania hydroksypropylobetadeksu podawanego dożylnie, są ograniczone (patrz punkt 5.2).

#### Dostosowanie dawkowania (dorośli)

Jeśli pacjent nie toleruje dożylnej dawki 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dawkę tę należy zmniejszyć do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

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

W przypadku zapobiegawczego stosowania produktu Volric, patrz niżej.

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

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

Poniżej przedstawiono zalecany schemat dawkowania.

	Dożylnie	Doustnie
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)

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

Zaleca się rozpoczęcie terapii drogą dożylną. Wdrożenie doustnego schematu dawkowania należy rozważyć jedynie wtedy, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej populacji po podaniu dożylnym dawki 8 mg/kg mc. ogólny wpływ na organizm jest dwukrotnie większy niż po doustnym podaniu dawki 9 mg/kg mc.

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

Worykonazol należy dawkować jak u dorosłych.

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

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc.

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

### **Stosowanie zapobiegawcze u dorosłych i dzieci**

Stosowanie zapobiegawcze należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Okres stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy, zależnie od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, ang. invasive fungal infection), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie wtedy, gdy immunosupresja lub choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. graft versus host disease) utrzymują się, stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

#### *Dawkowanie*

Zalecany schemat dawkowania w zapobieganiu jest taki sam w odpowiednich grupach wiekowych, jak w leczeniu. Patrz powyżej - tabele odnoszące się do leczenia.

#### *Okres stosowania zapobiegawczego*

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

W celu zapobiegawczego stosowania worykonazolu dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne niezbędne do ustalenia bezpieczeństwa długotrwałego stosowania hydroksypropylobetadeksu podawanego dożylnie, są ograniczone (patrz punkt 5.2).

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

#### *Dostosowanie dawki*

Podczas stosowania zapobiegawczego nie zaleca się dostosowywania dawki, jeśli brak jest skuteczności lub wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem. Jeśli wystąpią działania

niepożądane związane z leczeniem, należy rozważyć przerwanie podawania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Ryfabutyne lub fenytoinę można podawać z worykonazolem, jeśli dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Efawirenz można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Jeśli leczenie worykonazolem zostanie przerwane, należy wrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) następuje kumulacja hydroksypropylobetadeksu, substancji pomocniczej postaci dożylnej leku.

U pacjentów tych należy stosować doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie dożylnej postaci worykonazolu. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy i, jeśli nastąpi jego zwiększenie, rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania u pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie.

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

Hydroksypropylobetadeks, substancja pomocnicza postaci dożylnej, jest hemodializowany z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby [wartości aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie większe od górnej granicy normy], są ograniczone.

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

Dane kliniczne niezbędne do ustalenia bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży hydroksypropylobetadeksu, podawanego dożylnie, są ograniczone.

#### Sposób podawania

Volric należy rozpuścić i rozcieńczyć przed podaniem w postaci infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6). Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

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

#### Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy Volric pacjentowi z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

#### Czas trwania leczenia

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. W rzadko występujących przypadkach dochodziło do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych mogących być przyczyną takich zaburzeń. Worykonazol należy

stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza jeśli jednocześnie występuje niewydolność serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Należy kontrolować czy nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia; należy je monitorować i w razie konieczności korygować przed rozpoczęciem i podczas leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu, aż do czterokrotnie większej niż zalecana dawka dobowa. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

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

#### Hepatotoksyczność

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

#### Kontrola czynności wątroby

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

Jeśli wartości parametrów czynności wątroby znacznie się zwiększą, należy odstawić produkt leczniczy Volric, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

#### Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

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

#### Reakcje niepożądane dotyczące nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem mają podobne obciążenia jak leczeni jednocześnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

### Kontrola czynności nerek

Należy kontrolować czynność nerek pacjentów leczonych worykonazolem, w tym prowadzić ocenę laboratoryjną, zwłaszcza oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy.

### Kontrola czynności trzustki

Pacjentów, zwłaszcza dzieci, z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (jak niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych – HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation) należy podczas leczenia worykonazolem uważnie obserwować. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

### Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona. Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie obserwować i odstawić worykonazol, jeśli zmiany postępują.

Ponadto leczenie worykonazolem związane było także z występowaniem fototoksyczności jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, w trakcie leczenia worykonazolem unikali narażenia na światło słoneczne oraz stosowali takie środki, jak odzież chroniąca przed światłem słonecznym i preparaty z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF).

### Leczenie długotrwałe

Jeśli narażenie na działanie worykonazolu (leczenie lub stosowanie zapobiegawcze) jest długotrwałe - dłuższe niż 180 dni (6 miesięcy), konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dlatego lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczenia narażenia pacjenta na działanie worykonazolu (patrz punkty 4.2 i 5.1). Przedstawione poniżej ciężkie działania niepożądane zaobserwowano w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.

U pacjentów notowano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry; u części z nich stwierdzano wcześniejsze reakcje fototoksyczności. Jeśli wystąpią objawy fototoksyczności, należy skonsultować się z odpowiednimi specjalistami i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Jeśli leczenie worykonazolem kontynuuje się, mimo występowania zmian chorobowych związanych z fototoksycznością, zawsze konieczne jest systematyczne wykonywanie odpowiednich badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. Jeśli stwierdzi się występowanie zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania worykonazolu.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej zaobserwowano u pacjentów po przeszczepieniu narządów. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości, a wyniki radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po konsultacji z odpowiednimi specjalistami należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Volric.

### Dzieci i młodzież

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

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. W związku z tym, że odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U dzieci

z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.

#### Stosowanie zapobiegawcze

Jeśli wystąpią zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (hepatotoksyczność, ciężkie reakcje skórne, w tym fototoksyczność i rak kolczystokomórkowy skóry, ciężkie lub przedłużające się zaburzenia widzenia oraz zapalenie okostnej), należy rozważyć przerwanie podawania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

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

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ścisłe monitorowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ścisłe kontrolowanie morfologii krwi oraz reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyń). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ worykonazol znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu. Obecnie nie ma wystarczających danych umożliwiających sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

#### Metadon (substrat CYP3A4)

Jeśli metadon stosuje się razem z worykonazolem, jego stężenie się zwiększa. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i toksyczności związanych z podawaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

#### Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

#### Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

Podczas równoczesnego podawania z worykonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).



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

U osób zdrowych równoczesne podawanie doustnych postaci worykonazolu i flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie  $C_{max}$  oraz  $AUC_t$  worykonazolu. Nie ustalono w jakim stopniu należy zmniejszyć dawki i (lub) częstość podawania worykonazolu i flukonazolu, aby wyeliminować takie działanie. Zaleca się kontrolowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on podawany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

#### Tabela interakcji

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

Interakcje przedstawione w tabeli uszeregowano w następującej kolejności: jednoczesne stosowanie przeciwwskazane, podczas jednoczesnego stosowania konieczna jest zmiana dawkowania, podczas jednoczesnego stosowania konieczne jest kontrolowanie parametrów klinicznych i biologicznych oraz interakcje, które nie mają istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogą mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

<b>Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

<p>Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [<i>induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4</i>]</p> <p>Efawirenz w dawce 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efawirenz w dawce 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*</p>	<p>Efawirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38% Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44% Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77%</p> <p>W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD, Efawirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efawirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7%</p>	<p>Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką standardową efawirenu (400 mg QD lub powyżej) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem, jeśli dawkę podtrzymującą worykonazolu zwiększy się do 400 mg BID, a dawkę efawirenu zmniejszy do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy przywrócić dawkę początkową efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
<p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [<i>substraty CYP3A4</i>]</p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia (ergotyzm).</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfabutyna [<i>silny induktor CYP450</i>]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78%</p> <p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑ 195% Ryfabutyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331% W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawkę doustną z 200 mg do 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.</p>

Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 93% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]  Duża dawka (400 mg BID)  Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↓ 66% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 82%  Rytonawir $C_{max}$ ↓ 25% Rytonawir $AUC_{\tau}$ ↓ 13% Worykonazol $C_{max}$ ↓ 24% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat P-gp]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 57% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Nie określono zmniejszonej dawki ani częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować to działanie. Kontrolowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie wtedy, gdy worykonazol jest stosowany po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]  300 mg QD	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 49% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoina $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoina $AUC_{\tau}$ ↑ 81%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia w osoczu.  Fenytoinę można stosować jednocześnie z

<p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>W porównaniu z worykonazolem 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 34% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 39%</p>	<p>worykonazolem, jeśli podtrzymującą dawkę dożylną worykonazolu zwiększy się do 5 mg/kg mc. BID lub dawkę doustną z 200 mg na 400 mg BID, (ze 100 mg na 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).</p>
<p>Leki przeciwzakrzepowe</p> <p>Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) <i>[substrat CYP2C9]</i></p> <p>Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) <i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i></p>	<p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było około dwukrotne.</p> <p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnej kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.</p>	<p>Zaleca się dokładne kontrolowanie czasu protrombinowego lub innych parametrów krzepliwości oraz odpowiednią modyfikację dawki leku przeciwzakrzepowego.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substraty CYP3A4]</i></p>	<p>Mimo że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>
<p>Leki immunosupresyjne <i>[substraty CYP3A4]</i></p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki przewlekłe przyjmujących cyklosporynę)</p>	<p>W opublikowanych wynikach niezależnych badań klinicznych. Syrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-krotnie Syrolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna <math>C_{max}</math> ↑ 13% Cyklosporyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>U pacjentów leczonych cyklosporyną, rozpoczynających leczenie worykonazolem, zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i kontrolowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po odstawieniu worykonazolu stężenia cyklosporyny należy ściśle kontrolować i w razie konieczności zwiększyć jej dawkę.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem</p>

Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Takrolimus $AUC_t$ ↑ 221%	rozpoczynających stosowanie worykonazolu, zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu należy ściśle kontrolować i w razie konieczności zwiększyć jego dawkę.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4]  Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnych badań klinicznych. Oksykodon $C_{max}$ ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (czynny) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadon (czynny) $AUC_t$ ↑ 47% S-metadon $C_{max}$ ↑ 65% S-metadon $AUC_t$ ↑ 103%	Zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych oraz toksyczności, związanych ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [substrat CYP2C9]  Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)  Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $AUC_t$ ↑ 280% Worykonazol $C_{max}$ ↑ 15% Worykonazol $AUC_t$ ↑ 41%  Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19,	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu.  U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się stosowanie worykonazolu, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.

	oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	
Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]  Noretysteron + etynyloestradiol (1 mg + 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36% Etynyloestradiol AUC <sub>τ</sub> ↑ 61% Noretysteron C <sub>max</sub> ↑ 15% Noretysteron AUC <sub>τ</sub> ↑ 53% Worykonazol C <sub>max</sub> ↑ 14% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 46%	Zaleca się kontrolowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4]  Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)  Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanył AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6-krotnie  Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanył AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się długotrwałe oraz częste kontrolowanie pacjentów pod względem występowania zapaści oddechowej oraz innych działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów barwinka i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka.
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania wszelkiej toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina)	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia	Zaleca się uważne kontrolowanie pod względem występowania wszelkiej toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz

<i>[substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]</i>	dotyczące wpływu efawirenzu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz lek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 18% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksyna $C_{max}$ ↔ Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_{\tau}$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna
Antybiotyki makrolidowe  Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	Zmiana dawki nie jest konieczna
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_{\tau}$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Zmiana dawki nie jest konieczna
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH żołądka]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania leku u ludzi jest nieznan.

Nie stosować produktu leczniczego Volric podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa ryzyko dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Karmienie piersią

Nie prowadzono badań nad wydzielaniem worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią należy przerwać wraz z rozpoczęciem leczenia produktem Volric.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach, przeprowadzonych na samcach i samicach szczurów, nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

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

Volric wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przemijające i ustępujące zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną lub zwiększoną percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, pacjent powinien unikać wykonywania czynności związanych z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu u dorosłych oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących stosowania w leczeniu) i dodatkowo u 270 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących stosowania zapobiegawczego. Jest to bardzo zróżnicowana populacja obejmująca pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii oraz zdrowych ochotników.

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

Nasilenie tych objawów niepożądanych było przeważnie lekkie do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic po analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w zależności od wieku, rasy i płci.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Poniżej przedstawiono 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	rzekomobloniaste 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	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych <sup>9</sup>	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby <sup>10</sup>	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczające zapalenie skóry, 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 naczyńioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	zapalenie stawów		zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek, krwiomocz	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

\* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu worykonazolu do obrotu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia widzenia*

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. Zaburzenia widzenia były przemijające i w pełni ustępowały, w większości samoistnie, w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Były przypadki zmniejszania się tych objawów wraz z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia zwykle były lekkie, rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) z dużymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował zmniejszenie amplitudy fali elektretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce.

Zmiany w ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu leku.

Działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu, były przedłużające się zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia worykonazolem występowały 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 dokładnie obserwować i w razie nasilenia zmian – przerwać leczenie worykonazolem. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; mechanizm powstawania nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

#### *Testy czynności wątroby*

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

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

#### *Reakcje związane z infuzją dożylną*

U zdrowych osób podczas podawania dożylną postaci worykonazolu występowały reakcje typu anafilaktoidalnego, takie jak: uderzenia gorąca, gorączka, nadmierna potliwość, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały bezpośrednio po rozpoczęciu infuzji (patrz także punkt 4.4).

#### *Stosowanie zapobiegawcze*

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach pierwotnego zapobiegania zakażeniom grzybiczym u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Trwałe odstawienie leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów z grupy otrzymującej worykonazol i u 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych dotyczących wątroby, badany lek trwale odstawiono u 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i u 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci w wieku od 2 do <12 lat (169) oraz młodzieży 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). Z danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu „ostatniej szansy”, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zapalenie trzustki u dzieci.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie jest znane antidotum na worykonazol.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu;  
kod ATC: J 02 AC 03

### Mechanizm działania

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

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Worykonazol wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego *in vitro*. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym odporne na flukonazol *C. krusei* i odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Ponadto worykonazol wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze na pojawiające się grzyby chorobotwórcze, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

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

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

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

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

### Stężenia graniczne

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

Działanie worykonazolu na gatunki najczęściej powodujące zakażenia u ludzi, takie jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. minimal inhibitory concentration) mniejszą niż 1 mg/l.

Jednakże *in vitro* działanie worykonazolu na szczepy *Candida spp.* nie jest jednorodne. Dotyczy to zwłaszcza *C. glabrata*, dla których wartość MIC worykonazolu w stosunku do szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż w stosunku do szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować konkretny szczep *Candida*. Jeśli dostępne są testy wrażliwości przeciwgrzybiczej, wartość MIC może być zinterpretowana na podstawie kryteriów stężenia granicznego ustalonego przez Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

#### Stężenia graniczne wg EUCAST

Rodzaj <i>Candida</i>	Stężenie graniczne MIC [mg/l]	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	dane niewystarczające	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	dane niewystarczające	
Inne gatunki <i>Candida spp.</i> <sup>4</sup>	dane niewystarczające	

<sup>1</sup> Szczepy o wartości MIC przekraczającej stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek występują rzadko lub dotychczas ich nie zgłaszano. Dla każdego z wyodrębnionych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów zakażonych *C. glabrata* była o 21% słabsza od odpowiedzi na lek u pacjentów zakażonych *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane *in vitro* wykazały nieznaczne zwiększenie oporności *C. glabrata* na worykonazol.

<sup>3</sup> W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów zakażonych *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na lek u pacjentów zakażonych *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Jednak w związku z tym, że dla analizy EUCAST było dostępnych jedynie 9 przypadków, obecnie jest za mało danych umożliwiających wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu wartości stężenia granicznego niezależnego od gatunku.

#### Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i przeżywalność po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy, wykazano w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z zaburzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylniej wynosił 10 dni (przedział 2-85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci

dożylniej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2-232 dni).

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

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

Badania te obejmowały aspergilozę mózgu, zatok, aspergilozę płucną i rozsianą u pacjentów po przeszczepieniu szpiku i narządów mięsaszowych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

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

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania zakwalifikowano trzystu siedemdziesięciu pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i pięć z grupy leczonych amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, miało ponadto potwierdzone mikologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC, ang. Data Review Committee), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź pozytywną uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich przedmiotowych i podmiotowych klinicznych objawów zakażenia, w tym eradykację drożdżaków *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych w 12 tygodni po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny po 12 tygodniach po ZT, zaliczono do grupy nie odpowiadającej na leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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

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

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemią, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie



przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Pozytywną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach szczepami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i u 6 z 8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte danymi o ograniczonej wrażliwości ocenianych patogenów.

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

Worykonazol okazał się skuteczny w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez rzadko występujące grzyby chorobotwórcze.

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

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

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

#### Pierwotne zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym - skuteczność u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach pierwotnego zapobiegania zakażeniom grzybiczym. Za sukces uznano możliwość kontynuowania zapobiegawczego stosowania badanego leku przez 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po przeszczepieniu. Zmodyfikowana grupa wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (MITT, ang. modified intent-to-treat) obejmowała 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. acute myeloid leukemia). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie zapobiegawcze badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol N = 224</b>	<b>Itrakonazol N = 241</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>	<b>Wartość P</b>
Sukces w dniu 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Sukces w dniu 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**

Zakończono co najmniej 100 dni stosowania zapobiegawczego badanego leku	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Przeżycie do dnia 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło w trakcie stosowania badanego leku	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Ostra białaczka szpikowa

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Wtórne zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym - skuteczność u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym

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

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

### Czas trwania leczenia

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

### Dzieci i młodzież

Pięćdziesięcioro troje dzieci w wieku od 2 do <18 lat leczono worykonazolem w ramach dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wieloośrodkowych 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 młodzieży w wieku od 12 do <18 lat.

### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w szczególnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa

razy na dobę pacjentom z ryzykiem aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (szybkie i całkowite wchłanianie, kumulacja i nieliniowa farmakokinetyka) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Wraz ze zwiększaniem dawki obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie ogólnego wpływu na organizm. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ogólnego wpływu na organizm ( $AUC_{\tau}$ ). Po podaniu doustnym 200 mg dawki podtrzymującej (lub 100 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) ogólny wpływ worykonazolu na organizm był zbliżony do osiąganego po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylny w dawce 3 mg/kg mc. Ogólny wpływ worykonazolu na organizm po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 300 mg (lub 150 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) był zbliżony do osiąganego po podaniu dożylnym w dawce 4 mg/kg mc. Po dożylnym lub doustnym podaniu dawek nasycających według zalecanych schematów, stężenia zbliżone do występujących w stanie stacjonarnym występują w ciągu 24 godzin. Jeśli nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i wystąpienia u większości osób w okresie 6 dni stanu stacjonarnych stężeń w osoczu.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania hydroksypropylobetadeksu u ludzi jest ograniczone do 21 dni (250 mg/kg mc./dobę).

#### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

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

U każdego z ośmiu pacjentów, których leczono w ramach programu z podawaniem leku z przyczyn humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu, stwierdzono wykrywalne stężenia worykonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym.

#### Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osoby słabo metabolizujące worykonazol. Wśród rasy kaukaskiej i czarnej jest 3-5% osób słabo metabolizujących. Badania przeprowadzone u zdrowych osób rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że ogólny wpływ worykonazolu na organizm u osób słabo metabolizujących ( $AUC_{\tau}$ ) jest średnio 4-krotnie większy niż u ich szybko metabolizujących homozygot. Ogólny wpływ worykonazolu na organizm u szybko metabolizujących osób heterozygotycznych jest 2-krotnie większy niż u szybko metabolizujących osób homozygotycznych.

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

### Eliminacja

Worykonazol jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

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

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Płeć*

W przypadku wielokrotnego podawania doustnego, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych młodych 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  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do <17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (podawanie proszku do sporządzenia zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg podawane dwa razy na dobę. W jednym badaniu przeprowadzonym u młodzieży oceniano farmakokinetykę po podaniu dożylnym dawki nasycającej 6 mg/kg mc. podawanej dwa razy na dobę w pierwszym dniu, po którym podawano dwa razy na dobę dożylnie dawkę 4 mg/kg mc. lub doustnie tabletki 300 mg. U dzieci i młodzieży zaobserwowano większy niż u pacjentów dorosłych stopień zmienności osobniczej.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywany całkowity wpływ worykonazolu na organizm ( $AUC_{\tau}$ ) u dzieci, uzyskiwany w następstwie podania dożylnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc., był porównywalny do uzyskiwanego u dorosłych po podaniu dożylnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywany

całkowity wpływ worykonazolu na organizm u dzieci po podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę był porównywalny z uzyskiwanym u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwany całkowity wpływ worykonazolu na organizm u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę był porównywalny do uzyskiwanego u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większy wpływ worykonazolu na organizm niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

Ogólny wpływ worykonazolu na organizm u większości młodzieży był podobny jak u pacjentów dorosłych otrzymujących taki sam schemat dawkowania. Jednakże obserwowano mniejszy niż u dorosłych ogólny wpływ worykonazolu na organizm u niektórych osób z grupy młodszej młodzieży o małej masie ciała. Prawdopodobnie ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat, młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu po podaniu pojedynczej dawki doustnej (200 mg) pacjentom z prawidłową czynnością nerek i lekką (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkiej (klirens kreatyniny <20 ml/min) niewydolnością nerek, farmakokinetyka worykonazolu nie została znacząco zmieniona. Wiązanie worykonazolu z białkami osocza było podobne u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Patrz dawkowanie i zalecenia w punktach 4.2 i 4.4.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek w profilu farmakokinetycznym hydroksypropylobetadeksu (substancja pomocnicza postaci dożylnego produktu Volric) stwierdzono krótki okres półtrwania, wynoszący od 1 do 2 godzin, i brak kumulacji po podaniu kolejnych dawek dobowych. U osób zdrowych oraz u pacjentów z lekką do ciężkiej niewydolnością nerek większość (>85%) dawki hydroksypropylobetadeksu wynoszącej 8 g, jest wydalana z moczem.

U pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania zwiększał się, odpowiednio, dwu-, cztero- i sześciokrotnie ponad normę. U tych pacjentów kolejne infuzje mogą powodować kumulację hydroksypropylobetadeksu, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Hydroksypropylobetadeks jest usuwany za pomocą hemodializy, z klirensem  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, wartość AUC<sub>t</sub> u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha), otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że narządem docelowym jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już wtedy, gdy stopień narażenia w osoczu był podobny do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach.

Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks (MS: 0,58-0,68)

Laktoza jednowodna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie podawać produktu leczniczego Volric jednocześnie z innymi lekami w infuzji przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Volric, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania dożylnego innych leków.

Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe infuzje stężonych roztworów elektrolitów. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, należy wyrównać przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu leczniczego Volric nie podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym ani z żadną krótkotrwałą infuzją stężonego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylne.

Całkowite żywienie pozajelitowe. Podczas stosowania produktu leczniczego Volric nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego, ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. Jeśli infuzję podaje się przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Volric. Do rozcieńczania produktu leczniczego Volric nie stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Nie mieszać produktu leczniczego Volric z produktami leczniczymi innymi niż wymienione w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że po rozpuszczeniu proszku roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony koncentrat należy użyć natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

Wykazano, że po rozcieńczeniu roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym przez 6 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła (typu I), zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off” barwy niebieskiej.

##### Dostępne opakowania

1 fiolka w tekturowym pudełku.

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

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

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji, w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Rozpuszczanie może trwać do 4 minut. Jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika do fiolki nie jest on samoistnie zassany przez występujące w niej podciśnienie, fiolkę produktu leczniczego Volric należy zniszczyć. Aby zapewnić dokładne odmierzenie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji, zaleca się stosowanie standardowych (nieautomatycznych) strzykawek o pojemności 20 ml.

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

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

##### Wymagane objętości koncentratu produktu Volric o stężeniu 10 mg/ml

Masa ciała [kg]	Objętość koncentratu produktu Volric (10 mg/ml) potrzebna do sporządzenia dawki:				
	3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)



25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

- 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
- roztworze mleczanu sodu do infuzji dożylnych
- 5% roztworze glukozy z roztworem Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych
- 5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych
- 5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych
- 5% roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do infuzji dożylnych
- 0,45% roztworze chlorku sodu do infuzji dożylnych
- 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych
- roztworze Ringera z mleczanami do infuzji dożylnych.

Zgodność worykonazolu z innymi roztworami, niż opisane powyżej lub w punkcie 6.2 jest nieznaną.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19,  
83-200 Starogard Gdański

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

Pozwolenie nr 22343

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.03.2015 r.

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

25.09.2016 r.