

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Tiefenbacher, 50 mg, tabletki powlekane
Voriconazole Tiefenbacher, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voriconazole Tiefenbacher, 50 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg worykonazolu (*Voriconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 67,8 mg laktozy jednowodnej.

Voriconazole Tiefenbacher, 200 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 271,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAC FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Voriconazole Tiefenbacher, 50 mg

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki.

Voriconazole Tiefenbacher, 200 mg

Białe lub prawie białe tabletki w kształcie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Voriconazole Tiefenbacher jest dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg.

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (podgrupy: od 12 do 14 lat i masie ciała ≥ 50 kg oraz od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli.

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

* Odnosi się do pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Dostosowanie dawkowania

Jeśli 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 tak dużymi dawkami, 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).

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

Należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyliny i worykonazolu, jeśli to tylko możliwe. Jeśli jednak konieczne jest jednoczesne ich stosowanie, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (a u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg – ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawkę podtrzymującą worykonazolu zwiększy się do 400 mg co 12 godzin, a dawkę efawirenu zmniejszy o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Gdy zakończy się leczenie worykonazolem, należy przywrócić pierwotną dawkę efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Poniżej zamieszczono zalecany schemat dawkowania.

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

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

Zaleca się rozpoczęcie leczenia dożylnym podawaniem leku, a podawanie doustne należy rozważyć dopiero wtedy, gdy nastąpi istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że ogólny wpływ worykonazolu na organizm po podaniu dożylnym w dawce 8 mg/kg mc. jest około dwukrotnie większy niż po podaniu doustnym w dawce 9 mg/kg mc.

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

Nie badano zastosowania leku u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Dostosowanie dawki

Jeśli reakcja pacjenta jest niewystarczająca, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg, jeśli jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg, jeśli jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od reakcji klinicznej pacjenta i odpowiedzi mikologicznej oraz powinien być możliwie najkrótszy.

Podczas długotrwałego leczenia, przekraczającego 6 miesięcy, należy rozważyć przeprowadzenie uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Voriconazole Tiefenbacher 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.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Voriconazole Tiefenbacher należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitalem jest przeciwwskazane, ponieważ produkty te mogą powodować znaczące zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z efawirenzem w dużej dawce (400 mg raz na dobę lub większej), ponieważ efawirenz w takiej dawce znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.5, informacje o małych dawkach patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia serca i naczyń

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, zwłaszcza jeśli jednocześnie występuje niewydolność serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, i w razie konieczności korygować je (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ na odstęp QT podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4-krotnie większej niż zalecona dawka dobową. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów w początkowym okresie leczenia lub u których podczas leczenia worykonazolem wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, należy rutynowo przeprowadzać kontrole ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz oznaczanie stężenia bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Kontrole czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są prawdopodobnie jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi

produktami leczniczymi i występują u nich zbieżne zaburzenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

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

Monitorowanie czynności trzustki

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

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych worykonazolem rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa–Johnsona. Pacjenta, u którego wystąpiła wysypka, należy ściśle kontrolować i, jeśli zmiany postępują, odstawić worykonazol.

Stosowanie worykonazolu wiązało się dodatkowo z występowaniem fototoksyczności oraz pseudoporfirii. Należy zalecić, aby podczas leczenia worykonazolem pacjent unikał intensywnego lub długotrwałego narażenia się na działanie światła słonecznego i, jeśli to konieczne, stosował takie środki, jak noszenie odzieży i stosowanie preparatów chroniących przed działaniem promieni słonecznych.

Leczenie długotrwałe

Lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczenia narażenia pacjenta na działanie produktu leczniczego Voriconazole Tiefenbacher, gdyż w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem notowano następujące ciężkie działania niepożądane (patrz punkty 4.2 i 5.1): rak kolczystokomórkowy skóry notowano u pacjentów, u których występowały fototoksyczność i dodatkowe czynniki ryzyka, w tym immunosupresja. Jeśli wystąpią reakcje fototoksyczności, należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu.

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Stosowanie worykonazolu jest wskazane u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Czynność wątroby należy kontrolować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być ograniczona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zaleca się podawanie worykonazolu dożylnie.

Fenytoina (substrat dla CYP2C9 i silny induktor CYP450)

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ścisłe kontrolowanie 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 co 12 godzin, a dawkę efawirenu należy zmniejszyć do 300 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Ryfabutyna (induktor CYP450)

Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substraty CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste kontrolowanie pacjenta w związku z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Worykonazol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP450. Jeżeli nie wyszczególniono inaczej, to badania interakcji między lekami były przeprowadzane u zdrowych dorosłych pacjentów płci męskiej, u których uzyskiwano stan stacjonarny podając doustnie 200 mg worykonazolu dwa razy na dobę. Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podania leku.

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

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem a innymi produktami leczniczymi zamieszczono w poniższej tabeli (używane skróty: raz na dobę - „QD”, dwa razy na dobę - „BID”, trzy razy na dobę - „TID”, wartość 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 $AUC_{0-\infty}$, AUC_t i $AUC_{0-\tau}$ przedstawiają pole pod krzywą pomiędzy poszczególnymi dawkami, odpowiednio od czasu zero do czasu, gdy można było wykonać pomiar i od czasu zero do nieskończoności.

Interakcje przedstawione w tabeli uszeregowano w następującej kolejności: przeciwwskazania, interakcje z koniecznością zmiany dawkowania, interakcje z koniecznością kontrolowania parametrów klinicznych i (lub) biologicznych oraz interakcje bez istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]	Efawirenz C_{max} \uparrow 38%	Stosowanie dawki standardowej

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Duża dawka (400 mg QD) *</p> <p>Mała dawka (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID) *</p>	<p>Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>W odniesieniu do efawirenzu 600 mg QD: Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>worykonazolu z dawką standardową efawirenzu (400 mg QD lub powyżej) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem wtedy, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenzu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy przywrócić dawkę początkową efawirenzu (patrz punkt 4.2).</p>
<p>Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.</p>	<p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID) *</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID) *</p>	<p>Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. podawanych dożylnie BID lub dawkę doustną z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi oraz kontrolowanie pod względem występowania działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka).</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]</p>	<p>Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p>	<p>Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy unikać jednoczesnego</p>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	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%	Przeciwwskazane (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_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie określono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogących eliminować to działanie. Kontrolowanie pod względem występowania związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie wtedy, gdy worykonazol jest stosowany naprzemiennie po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81% W odniesieniu do worykonazolu 200 mg BID: Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ścisłe kontrolowanie stężeń w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymującą dawkę dożylną worykonazolu zwiększy się do 5 mg/kg mc. BID lub dawkę doustną z 200 mg na 400 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu)	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.	Zaleca się dokładne kontrolowanie czasu protrombinowego lub innych

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>[substrat CYP2C9]</p> <p>Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.</p>	<p>odpowiednich parametrów krzepnięcia oraz odpowiednią modyfikację dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i powodować wydłużenie działania nasennego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>
<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych długotrwałej terapii cyklosporyną)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych: Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i kontrolowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu stosowania worykonazolu stężenia cyklosporyny należy ściśle kontrolować i, w razie konieczności - zwiększyć jej dawkę.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle kontrolowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po</u></p>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		<u>zakończeniu leczenia worykonazolem należy ściśle kontrolować stężenia takrolimusu i w razie konieczności - zwiększyć jego dawkę.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki 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 pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (czynny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (czynny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. 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 pod względem występowania reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2CJ9; substrat CYP2CJ9 i CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, będących substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2CJ9] Noretysteron + etynyloestradiol (1 mg + 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się kontrolowanie pod względem występowania reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

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

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	metabolizm worykonazolu.	
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Bez konieczności zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azytromycyna (500 mg QD)	 Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	 Bez konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Bez konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH w żołądku]</i>	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Bez konieczności zmiany dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane.

Worykonazolu nie należy stosować 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 worykonazolem.

Okres karmienia piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia leczenia worykonazolem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach, przeprowadzonych u samców i samic szczurów, nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu oparto na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii oraz zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol stosowano przez ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

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

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych, 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, plamica

Niezbyt często	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, omamy, lęk
Rzadko	Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, zawroty głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrego, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia [w tym nieostre widzenie (patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt]
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), zaburzenia nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosłuch, szumy uszne
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Obrzęki obwodowe
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsade de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyń	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, opuchnięty język, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, objawy fototoksyczności, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni wargowej, świąd, łysienie,
Niezbyt często	Zespół Stevensa–Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie mięśni
Częstość nieznana	Zapalenie okostnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia (stan zapalny), dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie skorygowanego odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy, jak: zmieniona (wzmocniona) percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt, występowały u około 30% pacjentów leczonych worykonazolem. Te zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się z podawaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia były zwykle lekkie, rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) dawkami.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych często występowały reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem, ale dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały ciężkie reakcje

skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

Pacjenta, u którego wystąpi wysypka, należy dokładnie obserwować i w razie nasilania się zmian, przerwać leczenie worykonazolem.

Notowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zaburzeń aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4% (200 na 1493 pacjentów). Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas leczenia, albo bez konieczności modyfikacji dawki leku, albo po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach z humanitarnym stosowaniem leku (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo że z danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu z humanitarnym stosowaniem leku, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

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. W razie przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03.

Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu,

stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z występującą następnie utratą ergosteroli, zawartych w błonie komórkowej grzybów, i może warunkować przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że worykonazol działa bardziej selektywnie na enzymy cytochromu P450 grzybów niż na enzymy cytochromu P450 różnych ssaków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W 10 badaniach terapeutycznych, mediana średnich i maksymalnych stężeń w osoczu u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/ml (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/ml). Nie występował dodatni związek pomiędzy średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

In vitro worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym odporne na flukonazol *C. krusei* i odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol *in vitro* działa grzybobójczo na pojawiające się patogeny grzybicze, w tym *Scedosporium* czy *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkcie Doświadczenie kliniczne) została wykazana w stosunku do szczepów *Aspergillus spp.*, w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także *Scedosporium spp.*, w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* oraz *Fusarium spp.*

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

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

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

Wartości graniczne

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

Szczepy najczęściej wywołujące zakażenia należą do gatunków *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, dla których wartości MIC worykonazolu są zwykle mniejsze niż 1 mg/L.

Jednakże *in vitro* działanie worykonazolu na szczepy *Candida* nie jest jednorodna. Szczególnie dla *C. glabrata*, wartość MIC worykonazolu dla szczepów opornych na flukonazol była proporcjonalnie większa niż dla wyodrębnionych szczepów wrażliwych na flukonazol. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować konkretny gatunek *Candida*. Jeśli dostępne są testy wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, wyniki oznaczeń MIC (minimalne stężenie hamujące) można zinterpretować na podstawie kryteriów stężeń granicznych, ustalonych przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Wartości graniczne wg EUCAST

Szczepy <i>Candida</i>	Wartości graniczne MIC (mg/L)	
	≤S (wrażliwe)	>R (oporne)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	za małą liczbą danych	
<i>Candida krusei</i> ³	za małą liczbą danych	
Inne gatunki <i>Candida spp.</i> ⁴	za małą liczbą danych	

¹ Szczepy o wartości MIC przekraczającej stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych (S) na lek są rzadkie lub dotychczas nienotowane. Dla każdego z wyodrębnionych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości mikrobiologicznej. Jeśli wynik się potwierdzi, wyodrębniony szczep należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

² W badaniach klinicznych odpowiedź na worykonazol u pacjentów zakażonych *C. glabrata* była o 21% słabsza niż u pacjentów zakażonych *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Jednak to zmniejszenie odpowiedzi nie było skorelowane ze zwiększeniem wartości MIC.

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

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

Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* W porównaniu z amfoterycyną B w konwencjonalnej postaci, skuteczność worykonazolu i wydłużenie życia po jego zastosowaniu w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc., podawanej co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc., podawaną co 12 godzin przez minimum siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią

doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożyłnej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożyłnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

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

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

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

Kandydemia 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 udowodnione 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 prawidłową uznano ustąpienie (poprawę stanu) dotyczące wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia – w tym eradykacja szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12 tygodni po zakończeniu terapii (ZT). Przyjęto, że u pacjentów, u których nie dokonano oceny po upływie 12 tygodni po ZT, nie wystąpiła odpowiedź na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu badanych grupach reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

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

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

Ciężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z określonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja ta obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57 z 61) wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze było nieskuteczne. W badaniach dotyczących terapii uczestniczyło 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol w programach z humanitarnym stosowaniem leku. Choroby podstawowe u tych dzieci obejmowały: nowotwory krwi i niedokrwistość aplastyczną (27 pacjentów) oraz przewlekłą ziarnicę (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43 z 61; 70%).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w szczególnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę pacjentom z ryzykiem aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (szybkie i całkowite wchłanianie, kumulacja i nieliniowa farmakokinetyka) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Większe od proporcjonalnego zwiększenie się stopnia narażenia obserwuje się wraz ze zwiększaniem dawki. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia narażenia (AUC_t). Po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 200 mg (lub 100 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) narażenie na działanie worykonazolu było zbliżone do narażenia osiąganego po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 3 mg/kg mc. Narażenie występujące po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 300 mg (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) było zbliżone do osiąganego po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylniej w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu dawek nasycających według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych, w ciągu 24 godzin osiągnęte są stężenia w osoczu zbliżone do występujących w stanie stacjonarnym. Jeśli nie podaje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i osiągnięcia w osoczu u większości osób w okresie 6 dni stężeń stanu stacjonarnego.

Wchłanianie

Worykonazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie całkowicie, osiągając maksymalne 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_t zmniejszają się odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 35% osobników słabo metabolizujących. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i u Japończyków wykazały, że u osobników słabo metabolizujących występuje 4-krotnie większe narażenie na worykonazol (AUC_t) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami dobrze metabolizującymi. U dobrze metabolizujących heterozygotycznych osobników występuje dwukrotnie większe narażenie na worykonazol niż u dobrze metabolizujących osobników homozygotycznych.

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

Eliminacja

Worykonazol jest eliminowany za pośrednictwem metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% niezmiennego leku jest wydalane z moczem.

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

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży są większe niż u dorosłych, co odzwierciedla zwiększoną zdolność eliminacji leku u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednakże biodostępność po podaniu doustnym może być ograniczona u dzieci z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zaleca się podawanie worykonazolu dożylnie.

Narażenie na worykonazol u większości pacjentów z grupy młodzieży było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych, u których zastosowano taki sam schemat dawkowania. Jednakże obserwowano mniejsze narażenie na worykonazol u niektórych młodszych pacjentów z grupy młodzieży o małej, w porównaniu z dorosłymi, masie ciała. Prawdopodobnie u tych pacjentów metabolizm worykonazolu może przebiegać w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pacjentom z grupy młodzieży w wieku od 12 do 14 lat, z masą ciała mniejszą niż 50 kg, należy podawać dawki jak dla dzieci (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą doustną dawką leku (200 mg) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i lekkimi (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny <20 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stwierdzono, że zaburzenia te nie zmieniają w sposób istotny farmakokinetyki worykonazolu. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów o różnie nasilonych zaburzeniach czynności nerek. Zalecenia dotyczące dawkowania i kontrolowania opisane są w punktach 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawkę (200 mg), AUC było o 233% większe 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_t u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) 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 (Child-Pugh C) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że narządem docelowym jest wątroba. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, hepatotoksyczność występowała już wtedy, gdy stężenia w osoczu były podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawkę terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące

bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon (K 30)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO