

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Mylan, 200 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 200 mg worykonazolu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 256,40 mg laktozy jednowodnej (w rdzeniu i otoczce tabletki).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Voriconazole Mylan, 200 mg, tabletki powlekane: białe do białawych, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „M164” z jednej strony i gładkie z drugiej. Wymiary 15,5 mm x 7,5 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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).

Worykonazol jest również dostępny w postaciach do wlewu dożylnego.

#### Leczenie

##### *Dorośli*

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

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

#### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem, przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### *Dostosowanie dawki (dorośli)*

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania, patrz niżej.

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

Worykonazol należy stosować tak jak u dzieci. Młodsza młodzież może metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do tego, który występuje u dzieci, niż do tego który występuje u dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

Uwaga: Powyższy schemat 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 z niedoborem odporności w wieku od 12 do < 17 lat.

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

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do < 12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

*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 stosować tak jak u dorosłych.

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

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy 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 w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

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

*Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci*

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

*Dawkowanie*

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

*Czas trwania profilaktyki*

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

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

*Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i profilaktycznie*

*Dostosowanie dawki*

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

### Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej 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. Jednakże, jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej 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 może być podawany 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).

### *Podeszły wiek*

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

### *Zaburzenia 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 lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zaleca się stosowanie standardowych schematów dawkowania wysycającego, ale zmniejszenie o połowę dawki podtrzymującej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) otrzymujących worykonazol (patrz punkt 5.2).

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT], fosfataza zasadowa (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej > 5 razy powyżej górnej granicy normy).

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

Tabletki powlekane Voriconazole Mylan, 200 mg 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 *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

Jednoczesne podawanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawce 400 mg lub większej raz na dobę, ponieważ efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takich dawkach. Worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu krwi (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 z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nadwrażliwość

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QT. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia kardiotoxycznymi produktami leczniczymi, 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 z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstę QT. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecona dawka dobowy, na odstę QTc.

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

#### Hepatotoksyczność

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

#### Monitorowanie czynności wątroby

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

W przypadku znacznego zwiększenia wartości wyników testów czynności wątroby, należy przerwać terapię worykonazolem, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

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

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

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Voriconazole Mylan i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem Voriconazole Mylan jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Voriconazole Mylan (patrz poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Skórne reakcje złuszczone

U pacjentów leczonych produktem leczniczym worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), które mogą zagrażać życiu lub

kończyć się zgonem, takie jak zespół Stevensa- Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Mylan należy przerwać.

### Leczenie długotrwałe

Długotrwała ekspozycja (leczenie lub stosowanie profilaktyczne) przekraczająca 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji na Voriconazole Mylan (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

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

### Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

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

### Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

### Monitorowanie czynności nerek

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

### Monitorowanie czynności trzustki

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

### Dzieci i młodzież

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

- Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)

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

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

#### Profilaktyka

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych, w tym fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry, ciężkich lub przedłużonych zaburzeń widzenia oraz zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych.

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

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu zaleca się ściśle 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 efawirenu należy zmniejszyć do 300 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

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

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

#### Metadon (substrat CYP3A4)

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

#### Krótkodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem alfentanylu, fentanylu i innych krótko działających opioidów o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanylu), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas jednoczesnego podawania z worykonazolem jest wydłużony 4-krotnie oraz, ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje wzrost wartości  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu, może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

#### Długodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć redukcję dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania



z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

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

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

Produkt leczniczy Voriconazole Mylan, tabletki powlekane 200 mg zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **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. W przypadku, gdy istnieje potencjalne ryzyko zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (niektóre leki przeciwhistaminowe, chinidyna, cyzapryd, pimozyd), jednoczesne stosowanie tych leków z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz poniżej i patrz punkt 4.3).

#### Tabela interakcji

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

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

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	wydłużenia odstępu QTc i rzadkiego występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	
Karbamazepina i długodziałające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długodziałające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i>  Efawirenz w dawce 400 mg QD stosowany jednocześnie z worykonazolem w dawce 200 mg BID)*  Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Efawirenz $C_{max}$ ↑ 38% Efawirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44% Worykonazol $C_{max}$ ↓ 61% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 77%  W porównaniu do efawirenz 600 mg QD,  Efawirenz $C_{max}$ ↔ Efawirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17%  W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ ↑ 23% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z efawirenzem (400 mg QD lub powyżej) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenz 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenz powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Ryfabutyna <i>[silny induktor CYP450]</i>  300 mg QD	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 69% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<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>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{max}</math> ↑ 195% Ryfabutyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87%</p>	<p>że korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>Dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]</p>	<p>Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 93% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy)  [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p>Rytonawir <math>C_{max}</math> i <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 66% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82%</p> <p>Rytonawir <math>C_{max}</math> ↓ 25% Rytonawir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13% Worykonazol <math>C_{max}</math> ↓ 24% Worykonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.</p>
<p>Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor Pgp]</p> <p>300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)</p>
<p>Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat</p>	<p>Mimo, że tego nie badano,</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<i>P-gp]</i>	worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 57% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować ten efekt. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany naprzemiennie po flukonazolu.
Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i>  300 mg QD  300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 49% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoina $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoina $AUC_{\tau}$ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ ↑ 34% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia w osoczu.  Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. i.v. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
Leki przeciwzakrzepowe  Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) <i>[substrat CYP2C9]</i>  Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) <i>[substraty CYP2C9 i CYP3A4]</i>	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.  Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.
Leki immunosupresyjne <i>[substraty CYP3A4]</i>  Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)  Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)  Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus $C_{max}$ ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie  Cyklosporyna $C_{max}$ ↑ 13% Cyklosporyna $AUC_{\tau}$ ↑ 70%  Takrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Takrolimus $AUC_{\tau}$ ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>  U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia</u>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		<u>takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długodziałające opioidy [substrat CYP3A4]  Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C <sub>max</sub> ↑ 1,7-krotnie Oksykodon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (aktywny) C <sub>max</sub> ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC <sub>τ</sub> ↑ 47% S-metadon C <sub>max</sub> ↑ 65% S-metadon AUC <sub>τ</sub> ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie 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 <sub>max</sub> ↑ 20% S-Ibuprofen AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 100%  Diklofenak C <sub>max</sub> ↑ 114% Diklofenak AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej 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 <sub>max</sub> ↑ 116% Omeprazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 280% Worykonazol C <sub>max</sub> ↑ 15% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretysteron /	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%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem

<b>Produkt leczniczy</b> [ <i>Mechanizm interakcji</i> ]	<b>Interakcje</b> Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 46%	doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótkodziałające opioidy [ <i>substraty CYP3A4</i> ]  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 krótkodziałających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [ <i>substrat CYP3A4</i> ]	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, gliburyd) [ <i>substraty CYP2C9</i> ]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [ <i>substraty CYP3A4</i> ]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i> .
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [ <i>substraty i inhibitory CYP3A4</i> ]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> ) (np. delawirdyna, newirapina)* [ <i>substraty CYP3A4; inhibitory</i>	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<i>lub induktory CYP450]</i>	Doniesienia dotyczące wpływu efawirentu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 18% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	Digoksyna $C_{max}$ ↔ Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_{\tau}$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDPglukurylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_t$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH żołądka]</i>	Worykonazol $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Voriconazole Mylan nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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



### Karmienie piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Voriconazole Mylan.

### 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**

Produkt leczniczy Voriconazole Mylan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną/zwiększoną percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

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

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

### *Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli*

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

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

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

### **Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo Często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe <sup>3</sup> , parestezje, senność, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia <sup>6</sup>	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha			niedosłuch,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo Często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
i błędnika			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 plamistogrudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa-Johnsona <sup>8</sup> , zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema	toksycznomartwicze oddzielanie się naskórka <sup>8</sup> , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczycza, wysypka poplekowa,	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo Często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>8</sup>	
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		

\*ADR zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Upośledzenie wzroku jest przemijające i w

pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

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

#### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4)..

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia Voriconazole Mylan powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; mechanizm prowadzący do występowania tego nowotworu nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

#### *Testy czynności wątroby*

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

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

#### *Profilaktyka*

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Trwałe odstawienie worykonazolu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów

w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych, dotyczących wątroby, badany lek trwale odstawiono w przypadku 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat (169) oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i substancji pomocniczej postaci dożylnej SBEDC z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu,

kod ATC: J 02 AC 03.

#### Mechanizm działania

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*In vitro*, worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. 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 wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do pojawiających się patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

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

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

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

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

#### Stężenia graniczne

W celu izolacji i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego należy pobrać materiał na posiew i do

innych istotnych badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych) przed rozpoczęciem leczenia. Terapię można wdrożyć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych, a następnie po ich otrzymaniu odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

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

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

EUCAST stężenia graniczne

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

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

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21 % mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane z badań *in vitro* wykazały niewielki wzrost odporności *C. glabrata* na worykonazol.

<sup>3</sup> W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Tym niemniej, zanotowano jedynie 9 przypadków dostępnych dla analizy EUCAST. Obecnie istnieje zbyt mała ilość dowodów pozwalających na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

<sup>4</sup> EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego.

Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* spp.



Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną 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 minimum siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był statystycznie istotnie wyższy niż u 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 stosowania z powodu toksyczności.

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

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

#### Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono trzystu siedemdziesięciu chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC – ang. *Data Review Committee*), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT uznano, że nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę DRC w ostatnim dostępnym 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 (5 %)	62 (51%)
6 tygodni po ZT	104 (42%)	55 (45%)
12 tygodni po ZT	104 (42%)	51 (42%)

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

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

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

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

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

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

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

Punkty końcowe badania	Worykonazol N=224	Itrakonazol N=241	Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)	Wartość P
Sukces w dniu 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Sukces w dniu 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Zakończono co najmniej 100 dni stosowania profilaktycznego badanego leku	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Przeżycie do dnia 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło do dnia 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze wystąpiło w trakcie stosowania badanego leku	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

#### Ostra białaczka szpikowa

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

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

W otwartym, nieporównawczym, 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 profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędownym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z uprzednim inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 95,5 dnia.

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

### Czas trwania leczenia

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

### Dzieci i młodzież

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

### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane badanie z pojedynczą dawką typu *crossover* oceniające wpływ trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QT u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QT 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 względem wartości początkowej nie przekroczyło 60 ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QT nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi

układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

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

### Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%.

Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów (dane uzyskane z programu, w którym zastosowano worykonazol poza zakresem rejestracji jako lek „ostatniej szansy”, ang. *compassionate use program*), wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

### Metabolizm

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

Międzypersoniczna zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 35% słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_{\tau}$ ) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na 2-krotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

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

### Eliminacja

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

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

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

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### Płeć

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

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

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

#### Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych 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. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja ( $AUC_{\tau}$ ) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po

podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą doustną dawką leku (200 mg) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i łagodnymi (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny < 20 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka worykonazolu nie była znamienne zmieniona w wyniku tych zaburzeń. Stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza był podobny u pacjentów o różnie nasilonych zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz

porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Stosowanie worykonazolu u samców i samic szczurów w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, nie wywierało szkodliwego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Powidon K 29/32  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza 15 mPa·s (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Bliстер PVC/Aluminium w opakowaniach po: 14, 20, 28, 30, 90, 100, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tabletek powlekanych produktu leczniczego Voriconazole Mylan, 200 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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



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

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

22071

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

05/09/2014

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

08/2020