

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Zentiva, 50 mg, tabletki powlekane
Voriconazole Zentiva, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg worykonazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 58,08 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 232,30 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 7,1 mm.
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach około 15,8 x 7,9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim spektrum działania jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i powyżej w przypadku leczenia niżej wymienionych zakażeń:

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

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy monitorować zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia oraz w razie potrzeby korygować je przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.4).

Voriconazole Zentiva jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 200 mg.
Voriconazole Zentiva jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg.

Leczenie

Dorośli

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

* 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, dłuższego niż 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 mniejszej 40 kg dawka doustna może zostać zwiększona do 150 mg dwa razy na dobę.

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

W przypadku stosowania zapobiegawczo, patrz niżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

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

Zaleca się rozpoczęcie terapii drogą dożylną. Schemat dawkowania doustnego należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej populacji 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, podczas 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, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci i 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 ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

Worykonazol powinien być dawkowany jak u pacjentów 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 skuteczności leczenia u pacjenta, 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).

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

Stosowanie zapobiegawcze u dorosłych i dzieci

Stosowanie zapobiegawcze należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może ono trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Czas trwania stosowania leku zapobiegawczo 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 zapobiegawcze można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania podczas stosowania zapobiegawczego jest taki sam, jak dla leczenia w odpowiednich grupach wiekowych. Patrz tabele leczenia powyżej.

Czas trwania stosowania zapobiegawczego

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

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

Instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia jak i zapobiegania

Dostosowanie dawki

Podczas stosowania zapobiegawczo nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem zapobiegawczym. 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

Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyiny. Jednak jeśli jednoczesne ich stosowanie jest bezwzględnie konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być stosowany jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawka efawirenu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma więc potrzeby dostosowania doustnego dawkowania u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Worykonazol podlega hemodializie z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby konieczne było dostosowanie dawki leku.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie badano worykonazolu u pacjentów z ciężką, przewlekłą marskością wątroby (klasa C w skali 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), fosfatazy zasadowej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy).

Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów 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 ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Voriconazole Zentiva, tabletki powlekane 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 występowania zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego Voriconazole Zentiva pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade 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 QTc,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstępn QTc. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas leczenia 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 dobowa, na odstępn QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępn powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec. (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych obserwowano przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony 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 działania niepożądane ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby najczęściej ustępowały po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

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

W przypadku znacznego zwiększenia wartości parametrów czynności wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Zentiva, 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 worykonazolem 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 Zentiva.

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 leczniczym Voriconazole Zentiva i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych oraz skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem leczniczym Voriconazole Zentiva 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 Zentiva (patrz poniżej - Leczenie długotrwałe).

Skórne reakcje złuszczające

U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, jak zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie 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 wystąpiła wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i, jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Zentiva 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 Zentiva (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej 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 Zentiva.

Działania niepożądane dotyczące widzenia

Zgłaszano przedłużające się działania niepożądane dotyczące widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostrą niewydolność nerek.

U pacjentów leczonych jednocześnie worykonazolem i nefrotoksycznymi produktami leczniczymi występują zbieżne zaburzenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

Należy kontrolować, czy u pacjentów nie dochodzi do zaburzenia czynności nerek. Powinno to obejmować ocenę laboratoryjną, zwłaszcza oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Dzieci i młodzież

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

Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)

U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksycznych jest większa. Jako że odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. W przypadku dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.

Profilaktyka

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

Fenytoina (substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest ściśle monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają 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 4.3 i 4.5).

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

Stężenie metadonu po jednoczesnym podaniu metadonu z worykonazolem zwiększa się. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste monitorowanie działań 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 czterokrotnie oraz, ponieważ niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania działań niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

Długodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć redukcję dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie działań 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_{τ} worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki mogące wydłużać odstęp QTc. W przypadku, gdy istnieje 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 do 125% oznaczono (\leftrightarrow), poniżej (\downarrow) lub powyżej (\uparrow). Gwiazdką (*) oznaczono interakcje dwustronne. Wartości AUC_{τ} , 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.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna	Mimo, że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenia tych	Przeciwwskazane (patrz

[substraty CYP3A4]	leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i> .	punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo, że nie przeprowadzono badań, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID* Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenu w dawce 400 mg QD lub większej jest przeciwwskazane (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 efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy powrócić do zwykłego dawkowania efawirenu (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo, że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi produktami leczniczymi.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 32%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej

300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna AUC_{τ} ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 87%	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.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir AUC_{τ} ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat P-gp]	Mimo, że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nie 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 bezpośrednio po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 69%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca

<p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC_{τ} ↑ 81%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>się ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.</p> <p>Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).</p>
<p>Leki przeciwzakrzepowe</p> <p>Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9]</p> <p>Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.</p> <p>Mimo, że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.</p>	<p>Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.</p>
<p>Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo, że nie przeprowadzono badań klinicznych, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>
<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie</p> <p>Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>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 powiązane z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu stosowania worykonazolu, stężenia cyklosporyny należy ściśle monitorować, i w razie konieczności zwiększyć jej dawkę.</u></p>

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

Doustne środki antykoncepcyjne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C _{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC _τ ↑ 61% Noretysteron C _{max} ↑ 15% Noretysteron AUC _τ ↑ 53% Worykonazol C _{max} ↑ 14% Worykonazol AUC _τ ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie pod względem występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanyl AUC _{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapasici oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo, że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki stosowanych pochodnych sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że nie przeprowadzono badań, 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)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie badano 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)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor]	Worykonazol C _{max} ↑ 18% Worykonazol AUC _τ ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki.

<i>CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]</i>		
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C _{max} ↔ Digoksyna AUC _τ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C _{max} ↔ Indynawir AUC _τ ↔ Worykonazol C _{max} ↔ Worykonazol AUC _τ ↔	Brak konieczności zmiany dawki
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	 Worykonazol C _{max} i AUC _τ ↔ Worykonazol C _{max} i AUC _τ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	Brak konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy C _{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC _t ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon C _{max} ↑ 11% Prednizolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C _{max} and AUC _τ ↔	Brak konieczności zmiany dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Voriconazole Zentiva nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie badano czy worykonazol przenika do mleka matki. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Voriconazole Zentiva.

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 Zentiva wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną i (lub) zwiększoną percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie

wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania czynności, które mogą wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u dorosłych oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych w badaniach dotyczących leczenia) i dodatkowo 270 dorosłych 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 działaniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe wyniki parametrów czynności wątroby, zespół zaburzeń oddechowych i ból brzucha.

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

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miała charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych oraz kategorie częstości ich występowania u 1873 dorosłych pacjentów biorących udział w badaniach dotyczących leczenia (1603) i profilaktyki (270), grupując je według klasyfikacji układów i 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie zatok,	Rzekomobłonia -ste zapalenie okrężnicy,		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					Rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcja rzekomoanafilaktyczna	
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, drżenie, parestezje, wzmożone napięcie mięśniowe ³ , senność, omdlenie, zawroty głowy	Obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia ⁶	Krwotok do siatkówki	Napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, choroby nerwu wzrokowego ⁷ , obrzęk tarczy nerwu wzrokowego ⁸ , zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek, podwójne widzenie	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		

Zaburzenia serca		Arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	Migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia nadkomorowa, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	<i>Torsade 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 ⁹	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka	Niestrawność, zaparcia, zapalenie warg, zapalenie dziąseł	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy, zapalenie języka, zapalenie żołądka i jelit, opuchnięty język		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby ¹⁰	Niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łysienie, rumień	Zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, fototoksyczność, wysypka plamista, wysypka grudkowa, plamica, egzema	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), obrzęk naczyń naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)	Toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy barwnikowe soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Ból pleców	Zapalenie stawów		Zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ostra niewydolność nerek, krwiomocz	Martwica kanalików nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze	Reakcja w miejscu podania, objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

¹ W tym neutropenia gorączkowa i neutropenia.

² W tym plamica małopłytkowa immunologiczna.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym akatyżja i parkinsonizm.

⁶ Patrz punkt „Zaburzenia widzenia” w punkcie 4.8.

⁷ Przedłużające się zapalenie nerwu wzrokowego obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

¹⁰ W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i hepatotoksyczność.

¹¹ W tym obrzęki wokół oczu, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, chloropsja, chromatopsja, daltonizm, cyjanopsja, zaburzenia oka, widzenie efektu halo, kurza ślepotą, oscylopsja, fotopsja, mroczki migocące, zmniejszenie ostrości widzenia, jasność wizualna, ubytki pola widzenia, męty w ciele szklistym, ksantopsja) związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często.

Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni ustępują, w większości 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 zmniejszenie 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 leczniczego do obrotu zgłaszano działania 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 one pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową oraz pacjentów otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

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

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

Badania czynności wątroby

Ogólna częstość występowania wzrostów aktywności aminotransferaz >3 xULN (niekoniecznie obejmujących działania niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol w programie badań klinicznych dotyczących leczenia i profilaktyki wyniosła 18% (319/1768 pacjentów) u dorosłych i 25,8% (73/283 pacjentów) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami.

Większość nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby wracała do normy 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 było związane z występowaniem ciężkiego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczk, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie

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 działań 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 trwałe 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 12 do <18 lat (119), które otrzymywały worykonazol w badaniach klinicznych w profilaktyce (183) i w zastosowaniu leczniczym (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było również badane w innej grupie 158 dzieci w wieku 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use”). Ogólnie, profil bezpieczeństwa worykonazolu u dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Jednak tendencja do częstszego występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, zgłaszanej jako działanie niepożądane w badaniach klinicznych, była obserwowana u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych (14,2% wzrost aktywności aminotransferaz u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu sugerują, że reakcje skórne (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 leku 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 tarczycy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki 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 181 C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J02A C03.

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 postępującą 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 nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby i zaburzeniami widzenia. W badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego nie badano dostosowywania dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Wartości 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. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych, a następnie po ich otrzymaniu odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

Aktywność worykonazolu wobec gatunków najczęściej powodujących zakażenia 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 jednakowa. 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 wyizolowany szczep *Candida* do konkretnego gatunku. Jeśli istnieje możliwość oznaczenia lekowrażliwości, wartość MIC może zostać zinterpretowana na podstawie kryteriów wartości granicznych ustalonych przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Wartości graniczne wg EUCAST

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

¹Szczepy z wartością MIC większą niż wartości graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek występują rzadko 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.

²W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z zakażeniem *C. glabrata* była o 21% mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Dane *in vitro* pokazały nieznaczny wzrost oporności *C. glabrata* na worykonazol.

³W 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*.

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

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoteryciną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z udziałem 277 pacjentów ze zmniejszoną 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 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylniej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylniej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

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

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z wcześniejszych, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, 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 i (lub) 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 za niepowodzenia terapeutyczne. 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.

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

Ciężkie, odporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach gatunkami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita

odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi o lekowrażliwości.

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 fuzariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

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

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

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego porównywano działanie worykonazolu i itrakonazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej. Za sukces uznano możliwość kontynuowania stosowania zapobiegawczo 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*) to 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, wśród których u 45% występowała ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *Acute Myeloid Leukemia*). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Stosowanie zapobiegawczo badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana czasu trwania stosowania profilaktycznego badanego leku w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

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 zapobiegawczo 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, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik występowania 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 zapobiegawczo 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

Pięćdziesięciu trzech pacjentów w wieku 2 do <18 lat leczono worykonazolem w dwóch prospektywnych, otwartych, nieporównawczych, wielośrodkowych badaniach klinicznych. Do jednego z badań włączono 31 pacjentów z możliwą, udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą (IA), wśród których 14 pacjentów miało udowodnioną lub prawdopodobną IA i zostało włączonych do analizy skuteczności MITT. Do drugiego z badań włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym z kandydemią (ICC) i kandydozą przełyku (EC), wymagających terapii podstawowej lub ratunkowej, spośród których 17 pacjentów zostało włączonych do analizy skuteczności MITT. Dla pacjentów z IA całkowity odsetek globalnej odpowiedzi po 6 tygodniach wynosił 64,3% (9/14), odsetek globalnej odpowiedzi wynosił 40% (2/5) dla pacjentów w wieku 2 do <12 lat oraz 77,8% (7/9) dla pacjentów w wieku 12 do <18 lat. Dla pacjentów z ICC odsetek globalnej odpowiedzi pod koniec terapii wynosił 85,7% (6/7), a dla pacjentów z EC odsetek globalnej odpowiedzi pod koniec terapii wynosił 70% (7/10). Całkowita częstość odpowiedzi (ICC i EC połączone) wynosiła 88,9% (8/9) dla pacjentów w wieku 2 do <12 lat oraz 62,5% (5/8) dla pacjentów w wieku 12 do <18 lat.

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, u pacjentów i w szczególnych grupach 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_{τ}). 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 osiąganey po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylny 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 osiąganey po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylny 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 po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany, 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_{τ} 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 dobre przenikanie 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.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15 do 20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 3 do 5% 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_t) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

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

Eliminacja

Worykonazol jest wydalany na drodze metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% niezmienionego 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 szczególnych grupach pacjentów

Płeć

W przypadku wielokrotnego podawania doustnego, wartości C_{max} i AUC_{τ} 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_{τ} u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku (≥ 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

W badaniach dotyczących terapii 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, 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 analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej w populacji 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do <17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych z udziałem dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożyłne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie jednego badania farmakokinetycznego, przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie dawkę dożylną 4 mg/kg mc. podawaną 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 międzyosobniczej.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylną dawkę nasycającą 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylną dawkę podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylną podaniu odpowiednio dawkę 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawkę 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. W tej populacji dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

Ekspozycja na worykonazol u większości młodzieży była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych otrzymujących 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 lekką do umiarkowanej marskością wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od zaburzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC_t u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) 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 (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że najbardziej narażonym narządem jest wątroba. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, hepatotoksyczność występowała 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 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

Skrobia żelowana kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Scheff coat white 1152W19:

Hypromeloza 6mPa
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Voriconazole 50 mg: 22476
Voriconazole 200 mg: 22477

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2019