

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rozpuszczeniu proszku każdy ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Po przygotowaniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 217,6 mg sodu.

Każda fiolka zawiera 3,2 g betadeksu sulfobutyłowy eter sodowy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji: biały, liofilizat w postaci krążka lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg to produkt leczniczy przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli, który 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 Fosun Pharma, 200 mg należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.
- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u biorców allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych wysokiego ryzyka (HSCT, ang. Hematopoietic stem cell transplant).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się, aby produkt leczniczy Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

Leczenie

Dorośli

Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

Dawka nasycająca - schemat (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. 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 dawkowania (dorośli)

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

W przypadku stosowania profilaktycznego, 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 worykonazolu jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

Dawka nasycająca - schemat (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę

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

Zaleca się rozpoczęcie terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, 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.

Pozostałe grupy 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 dawkovany 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 na leczenie pacjenta, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy redukować stopniowo o 1 mg/kg mc.

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

Stosowanie 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 podczas stosowania profilaktycznego jest taki sam, jak dla leczenia w odpowiednich grupach wiekowych.

Patrz tabele leczenia powyżej.

Czas trwania stosowania profilaktycznego

Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu w okresie dłuższym 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 stosowania profilaktycznego

Dostosowanie dawki

Podczas stosowania profilaktycznego 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

Ryfabutyna lub fenytoina mogą być stosowane jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, (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 efawirenzu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenz (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

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnej leku, sulfobutylotetadeksu. U pacjentów tych powinno stosować się doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie dożylnej postaci worykonazolu. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenia kreatyniny w surowicy krwi, a w przypadku ich zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2).

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

Substancja pomocnicza postaci dożylniej, sulfobutylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących worykonazol, z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (Child-Pugh A i B) 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 (Child-Pugh C).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy).

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednakże na ich podstawie nie można określić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg wymaga rekonstytucji oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylniej. Nie wstrzykiwać w formie bolusa.

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, chinidyną czy iwabradyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz, rzadko, do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitem, 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 znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takich dawkach. 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 ze względu na to, że 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 ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z wenetoklaksem w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas dostosowywania dawki wenetoklaksu, ponieważ worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu i zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

Czas trwania terapii

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

Zaburzenia sercowo - naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia produktami leczniczymi kardiotoksycznymi, 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 odstęp QTc. 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 aż do czterokrotnie większej niż zalecona dawka dobową, na odstęp QTc. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Hepatotoksyczność

Podczas badań klinicznych obserwowano przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby w czasie leczenia worykonazolem (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki reakcji ze strony 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 najczęściej ustępowały po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg muszą być dokładnie monitorowani pod kątem hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg 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 wyników testów czynności wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, 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 Fosun Pharma, 200 mg 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 Fosun Pharma, 200 mg.

- 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 Fosun Pharma, 200 mg i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych, i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg 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 Fosun Pharma, 200 mg (patrz poniżej - Leczenie długotrwałe).

- Ciężkie niepożądane reakcje skórne

U pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. Severe cutaneous adverse reactions) takie jak zespół Stevensa – Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN, ang. Toxic epidermal necrolysis), oraz reakcja lekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg należy przerwać.

Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

Niewydolność nadnerczy zgłaszano u pacjentów otrzymujących inne azole (np. ketokonazol).

U pacjentów otrzymujących worykonazol zgłaszano odwracalne przypadki niewydolności nadnerczy.

Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budezonidem i kortykosteroidami donosowymi) należy dokładnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po przerwaniu stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.5).

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 produkt leczniczy Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry w trakcie leczenia długotrwałego produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg.

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 leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg.

Reakcje niepożądane dotyczące oka

Zgłaszano przedłużone reakcje 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 produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg 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

Pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju nieprawidłowej czynności nerek. Powinno to obejmować ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Monitorowanie czynności trzustki

Pacjenci, w szczególności dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg powinni podlegać ścisłej kontroli. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Zwiększoną aktywności enzymów wątrobowych obserwowano częściej wśród 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 oraz 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.

Stosowanie profilaktyczne

W przypadku wystąpienia działań 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 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 raz 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 nad ryzykiem (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 dla pacjenta uzasadnia stosowanie 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 zalecanie odpowiedniego dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

Naloksegol (substrat CYP3A4)

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i naloksegołu, ponieważ oczekuje się, że worykonazol znacząco zwiększa stężenie naloksegołu w osoczu. Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie odpowiedniego dawkowania naloksegołu 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).

Krótko działające 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 reakcji niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres monitorowania oddechu).

Długo działające 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 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 wartości AUC_{τ} worykonazolu. Nie określono w jakim stopniu należy zmniejszyć dawki i (lub) częstość stosowania worykonazolu i flukonazolu, aby wyeliminować taki efekt. Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 217,6 mg sodu na fiolkę co odpowiada 11% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zawartość cyklodekstryny

Produkt leczniczy zawiera sól sodową sulfobutylobetadeksu. Każda fiolka zawiera 3,2 g soli sodowej sulfobutylobetadeksu. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji cyklodekstryny.

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 te izoenzymy CYP450 w szczególności dla leków metabolizowanych przez CYP3A4 będących jego inhibitorami, chociaż wzrost wartości AUC zależy od substratu (patrz tabela poniżej).

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 potencjalne ryzyko zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (niektóre leki przeciwhistaminowe, chinidyna, cyzapryd, pimozyd oraz iwabradyna), 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_{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 (lub) biologicznych, oraz interakcje, które nie mają 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, terfenadyna i iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany prawdopodobnie 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 efawirenu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑23% Worykonazol AUC_{τ} ↓7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką efawirenu (400 mg QD lub wyższa 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 dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie)	Worykonazol C_{max} ↓69% Worykonazol AUC_{τ} ↓78% W porównaniu do	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona do

z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓4% Worykonazol AUC τ ↓32% Ryfabutyna C_{max} ↑195% Ryfabutyna AUC τ ↑331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑104% Worykonazol AUC τ ↑87%	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 związanych ze stosowaniem ryfabutyiny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny 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} 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-∞} ↓59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Wenetoklaks [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i wenetoklaksu jest przeciwwskazane w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas dostosowywania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Należy zmniejszyć ustaloną dawkę dobową wenetoklaksu oraz dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia oznak toksyczności związanej ze stosowaniem wenetoklaksu.

Ewerolimus [substrat CYP3A4, substrat P-gp]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegotu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z naloksegolem, ponieważ nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie odpowiedniego dawkowania naloksegotu w takiej sytuacji (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 po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C _{max} ↓49% Worykonazol AUC _τ ↑69% Fenytoina C _{max} ↑67% Fenytoina AUC _τ ↑81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C _{max} ↑34% Worykonazol AUC _τ ↑39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. 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).
Letermowir [induktor CYP2C i CYP2C19]	Worykonazol C _{max} ↓39% Worykonazol AUC ₀₋₁₂ ↓44% Worykonazol C ₁₂ ↓51%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i letermowiru, należy monitorować utratę skuteczności worykonazolu.

Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne. Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu lub ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, alprazolam) [substraty CYP3A4]	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.
Tolwaptan [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i tolwaptanu, zalecane jest zmniejszenie dawki tolwaptanu
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki przewlekłe przyjmujących cyklosporynę)	Opublikowane wyniki niezależnych badań. Syrolimus C_{max} ↑6.6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑70%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych cyklosporyną, rozpoczynających leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej

Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus C_{max} ↑117% Takrolimus AUC_t ↑221%	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 takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy [substraty CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań Oksykodon C_{max} ↑1.7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑3.6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑31% R- metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑47% S- metadon C_{max} ↑65% S- metadon AUC_{τ} ↑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) [substraty CYP2C9] Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S- Ibuprofen C_{max} ↑20% S- Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑100% Diklofenak C_{max} ↑114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑78%	Zaleca się częste 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_{max} ↑116% Omeprazol AUC_{τ} ↑280% Worykonazol C_{max} ↑15% Worykonazol AUC_{τ} ↑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 (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 reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanył (5 µg/kg single dose)	Opublikowane wyniki niezależnych badań. Alfentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań. Fentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑1.34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanylu 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) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy Vinca (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów Vinca i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów Vinca.

Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania toksyczności leków i (lub) braku ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (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 NNRTIs oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTIs. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTIs mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania toksyczności leków i (lub) braku ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑18% Worykonazol AUC τ ↑23%	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC τ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC τ ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC τ ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	 Worykonazol C_{max} , AUC τ ↔ Worykonazol C_{max} , AUC τ ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Kwas mykofenolowy (pojedyncza dawka 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC _t ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Kortykosteroidy Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	 Prednizolon C_{max} ↑11% Prednizolon AUC _{0-∞} ↑34%	 Zmiana dawki nie jest konieczna. Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i

		kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budesonidem i kortykosteroidami donosowymi) należy dokładnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po przerwaniu stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4).
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C_{max} , AUC $\tau \leftrightarrow$	Zmiana dawki nie jest konieczna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Produkt leczniczy Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg.

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

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg 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 któregośkolwiek 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 dorosłych (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo 270 pacjentów dorosłych w badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych

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 testów 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 lub płci.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje działań niepożądanych i ich kategorie częstotliwości występowania u 1873 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego (1603) oraz badaniach dotyczących stosowania profilaktycznego (270), grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	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 ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia	rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne			niewydolność nadnerczy, niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i	obrzęk obwodowy	hipoglikemia, hipokaliemia,			

odżywiania		hiponatremia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe ³ , parestezje, senność, zawroty głowy	obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillain-Barre, oczopląs	
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia ⁶	krwotok do siatkówki	choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowokomorowy, 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	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 ¹⁰	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczone zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łysienie, rumień	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka	martwica toksyczno-rozpływna naskórka ⁸ , reakcja lekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) ⁸ , obrzęk naczyńioruchowy, rogowacenie słoneczne *, pseudoporfiria rumień wielopostaciowy, łuszczyca, wysypka polekowa	toczeń rumieniowaty skórny *, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej		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	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, choroby 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 gorączka neutropeniczna i neutropenia.

² W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.

³ W tym sztywność karku i tężyczka.

⁴ W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno i encefalopatia metaboliczna.

⁵ W tym aktyzja i parkinsonizm.

⁶ Patrz ustęp „Zaburzenia widzenia” w punkcie 4.8.

⁷ Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4.

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W tym duszność i duszność wysiłkowa.

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

¹¹ W tym obrzęk okołoczołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklonym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. Zaburzenia widzenia są 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 u zdrowych ochotników 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 wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg występowały ciężkie reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (rzadko), reakcja lekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg 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 produktem leczniczym Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg; 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 stosowania profilaktycznego, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283 pacjentów) 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 było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Stosowanie profilaktyczne

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym 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 reakcji 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. 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 produktu do obrotu sugerują, że reakcje skórne (zwłaszcza rumień) mogą częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), 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,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 wypadek 10-minutowego światłowstrętu.

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, sulfobutylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i sulfobutylobetadeksu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC03.

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 stwierdzono dodatniego związku pomiędzy średnim, maksymalnym czy minimalnym stężeniem worykonazolu w osoczu, a skutecznością leku. Zależności te nie były badane w ramach badań dotyczących stosowania 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 oporne na flukonazol *C.krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na wszystkie testowane gatunki *Aspergillus*. Ponadto, 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 na leczenie) została wykazana wobec gatunków *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A.*

nidulans, gatunków *Candida* spp. w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec gatunków *Scedosporium* spp. w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium* spp..

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

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

W badaniach *in vitro* wykazano działanie na następujące patogeny: 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 gatunków 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) worykonazolu mniejszą niż 1 mg/l.

Jednakże, działanie *in vitro* worykonazolu na poszczególne gatunki *Candida* nie jest jednakowe. 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*. Jeśli dostępne są testy do oznaczenia lekowrażliwości, 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> ¹	0,06	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Zbyt mała ilość danych	
<i>Candida glabrata</i>	Zbyt mała ilość danych	
<i>Candida krusei</i>	Zbyt mała ilość danych	
Inne gatunki <i>Candida</i> .	Zbyt mała ilość danych	

¹ 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. Do momentu otrzymania wyników dotyczących powiązania odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych izolatów z wartością MIC powyżej aktualnego punktu granicznego oporności, szczepy te należy zgłaszać jako odporne. Odpowiedź kliniczną na poziomie 76% uzyskano w przypadku zakażeń wywołanych przez gatunki wymienione poniżej, gdy wartości MIC były niższe lub równe wartościom epidemiologicznego punktu odcięcia. Dlatego populacje typu dzikiego *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* są uważane za wrażliwe.

² Wartości epidemiologicznego punktu odcięcia (ECOFF) dla tych gatunków są na ogół wyższe niż dla *C. albicans*.

Doświadczenie kliniczne

W tym punkcie 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 amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej siedem dni.

Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas trwania 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 przedmiotowych i podmiotowych, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, stwierdzonych w punkcie początkowym) 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 pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

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

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

Zakażenia *Candida* 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 370 chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. 9 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 trwania leczenia wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych 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 możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol obserwowano odpowiednio u 65% i 71% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

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, 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 gatunkami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6 z 8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi o lekowrażliwości.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Wykazano skuteczność worykonazolu 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. Worykonazolem leczono również 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 wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna.

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	Itraconazol 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

** Stosując margines 5%, wykazano non-inferiority

*** 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

** Stosując margines 5%, wykazano non-inferiority

*** 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. 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 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, wielośrodkowych badań klinicznych. Do jednego badania włączono 31 pacjentów z możliwą, prawdopodobną lub rozpoznaną inwazyjną aspergilozą (IA, ang. Invasive aspergillosis), spośród których 14 pacjentów miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. Do drugiego badania włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym kandydemią (ICC, ang. Invasive candidiasis incl. candidaemia) i kandydozą przełyku (EC, ang. Esophageal candidiasis), wymagających leczenia pierwszego rzutu lub terapii ratunkowej, spośród których 17 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w grupie MITT. U pacjentów z IA odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9/14), przy czym było to 40% (2/5) u pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat oraz 77,8% (7/9) u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. U pacjentów z ICC odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii 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 pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat oraz 62,5% (5/8) u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat.

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w szczególnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę 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 osiąganą po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylną w dawce 3 mg/kg mc. Ekspozycja po podaniu doustnym dawki podtrzymującej 300 mg (lub 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) była zbliżona do ekspozycji osiąganą po zastosowaniu worykonazolu w postaci dożylną w dawce 4 mg/kg mc. Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających, stężenia w osoczu 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_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

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

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów włączonych do programu leku ostatniej szansy 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.

Międzysobnicza 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 przypadku rasy kaukaskiej i czarnej 3-5% populacji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol (AUC_{τ}) 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, radio-znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko śladowe właściwości grzybobójcze i nie ma znaczenia dla ogólnej skuteczności worykonazolu.

Eliminacja

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

Stosując radio-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 końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

W badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania doustnego, wartości C_{max} i AUC_{τ} u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych młodych 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 dostosowania dawkowania ze względu na płeć.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, 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 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 zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylnie 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 jednym badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym 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_{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 dożylnym dawk 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 dożylnie 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 dawkowanie w takim samym schemacie. 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

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl), może wystąpić kumulacja substancji pomocniczej sulfobutylobetadeksu. (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_τ 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 najbardziej narażonym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwwgrzybiczych, 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 dystocię. 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 przeciwwgrzybiczych 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.

Dane przedkliniczne dotyczące dożylnego stosowania sulfobutylobetadeksu wskazują, że w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym głównymi skutkami była wakuolizacja nabłonka dróg moczowych i aktywacja makrofagów w wątrobie i płucach. W związku z tym, że test maksymalizacji świnki morskiej (GPMT, ang. Guinea pig maximisation test) był pozytywny, lekarze przepisujący lek powinni być świadomi potencjalnej nadwrażliwości na postać dożylną. Standardowe badania genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję sulfobutylobetadeksu nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego sulfobutylobetadeksu. Wykazano, że zanieczyszczenie obecne w sulfobutylobetadeksu jest alkilującym czynnikiem mutagennym z dowodami na działanie rakotwórcze u gryzoni. To zanieczyszczenie należy uznać za substancję o potencjale rakotwórczym u ludzi. W świetle tych danych czas leczenia postacią dożylną nie powinien być dłuższy niż 6 miesięcy.

6, DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Betadeksu sulfobutyłowy eter sodowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Należy skontrolować worek, aby upewnić się, że infuzja zakończyła się.

Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania innych leków dożylnych.

Produkty krwipochodne i krótkotrwałe wlewy skoncentrowanych roztworów elektrolitów:

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii vorikonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwipochodnym lub krótkotrwałym wlewem skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostępy dożylne

Całkowite żywienie pozajelitowe:

Podczas stosowania produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego, ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg. Do rozcieńczania produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg nie wolno stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwierania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, odtworzony i rozcieńczony roztwór powinien być zużyty natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Fiolka 30 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) oraz aluminiowym uszczelnieniem (typu *flip-off*).

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w pudełku zawierającym 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Jeśli próżnia (obniżone ciśnienie) w fiolce nie powoduje wprowadzenia rozpuszczalnika do środka, taką fiolkę produktu leczniczego Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg należy wyrzucić. Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek. Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć. Można podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek cząstek stałych.

W celu podania wymaganej objętości sporządzonego koncentratu należy dodać do zalecanego zgodnego roztworu do infuzji (szczegóły w tabeli poniżej) w celu uzyskania końcowego roztworu worykonazolu zawierającego 0,5-5 mg/ml.

Sporządzony koncentrat można rozcieńczać w:

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

Zgodność worykonazolu z innymi roztworami, niż te wymienione wyżej lub w punkcie 6.2, nie została określona.

Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg (10 mg/ml)

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu Voriconazole Fosun Pharma, 200 mg (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania :				
	dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)

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

Dalsze informacje dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia znajdują się na końcu ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fosun Pharma Sp. z o.o.
ul. Zajączka 15
00-351 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO