

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Fresenius Kabi, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Po rozpuszczeniu proszku, 1 ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu.

Po przygotowaniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera do 69 mg sodu, w postaci sodu wodorotlenku, do ustalenia pH.

Każda fiolka zawiera 2660 mg cyklodekstryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały, liofilizowany proszek

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Voriconazole Fresenius Kabi to lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli, jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w poniższych wskazaniach:

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

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Zaleca się, aby Voriconazole Fresenius Kabi podawać z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

Worykonazol jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

### Leczenie

#### *Pacjenci dorośli*

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podano w poniższej tabeli.

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

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

#### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy i zależny od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Jeśli leczenie worykonazolem jest długotrwałe, przekracza 180 dni (6 miesięcy), należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania hydroksypropylobetadeksu podawanego dożylnie w leczeniu długotrwałym są ograniczone (patrz punkt 5.2).

#### *Dostosowanie dawki (pacjenci dorośli)*

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

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

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

W przypadku profilaktycznego stosowania produktu leczniczego, patrz poniżej.

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

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

	<b>Podanie dożylnie</b>	<b>Podanie doustne</b>
<b>Dawka nasycająca (w ciągu pierwszych 24 godzin)</b>	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane
<b>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</b>	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)

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

Zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym podawanym dożylnie. Schemat dawkowania doustnego należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej populacji podana dożylnie dawka 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większy wpływ worykonazolu na organizm niż podana doustnie dawka 9 mg/kg mc.

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

Dawkowanie jak u pacjentów dorosłych.

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

Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, dawkę podawaną dożylnie można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc.

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę podawaną dożylnie należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc.

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

#### Stosowanie profilaktyczne u pacjentów dorosłych i dzieci

Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepie. Okres 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 przeszczepie (patrz punkt 5.1).

#### *Dawkowanie*

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

#### *Czas trwania profilaktyki*

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

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

---

Poniższe zalecenia dotyczą zarówno stosowania w leczeniu, jak i profilaktycznie

*Dostosowanie dawki*

Podczas stosowania profilaktycznego nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. Jeśli wystąpią działania niepożądane związane 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*

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

Efawirenz można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg 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 konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) dochodzi do nagromadzenia się substancji pomocniczej dożylnej postaci produktu leczniczego - hydroksypropylobetadeksu. U tych pacjentów należy stosować worykonazol w postaci doustnej, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia dożylne podanie worykonazolu. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy, a w przypadku jego zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania worykonazolu u pacjentów niepoddawanych hemodializie.

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

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby [aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy].

Stosowanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby i z klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczką. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy korzyść przewyższa ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ściśle kontrolować ze względu na toksyczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

### *Dzieci i młodzież*

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

Dostępne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa dożylnego podawania hydroksypropylobetadeksu u dzieci i młodzieży są ograniczone.

### Sposób podawania

Przed podaniem w infuzji dożylnej Voriconazole Fresenius Kabi należy rozpuścić i rozcieńczyć (patrz punkt 6.6). Nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem i zielem dziurawca, ponieważ może to znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej, 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 mniejszych dawkach patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie 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 mniejszych dawkach patrz punkt 4.4).

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

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

Jednoczesne stosowanie z nalokseolem, substratem CYP3A4, ponieważ zwiększone stężenie nalokseolu w osoczu może wywołać objawy odstawienia opioidów (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu z tolwaptanem, ponieważ silne inhibitory CYP3A4, takie jak worykonazol, znacząco zwiększają stężenie tolwaptanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu z lurazydonem, ponieważ znaczne zwiększenie ekspozycji na lurazydon może powodować ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z wenetoklaksem na początku jego stosowania oraz w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu, ponieważ worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu i zwiększać ryzyko zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.5).

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

##### Nadwrażliwość

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

##### Czas trwania leczenia

Nie należy stosować leczenia worykonazolem, podawanym dożylnie, dłużej niż przez 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

##### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Rzadko dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne stosowanie 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 występującą jednocześnie niewydolnością serca;
- bradykardia zatokowa;
- objawowe arytmie;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia należy kontrolować i, w razie konieczności, korygować przed rozpoczęciem i podczas leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ na odstęp QTc podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecana dawka dobową. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano wydłużenia odstępu powyżej istotnej klinicznie wartości 500 ms (patrz punkt 5.1).

##### Reakcje związane z infuzją dożylną

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

##### Hepatotoksyczność

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

##### Kontrolowanie czynności wątroby

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących Voriconazole Fresenius Kabi nie występują objawy hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia. Czas trwania leczenia 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, jeśli wyniki testów czynnościowych wątroby się nie zmieniają.

Jeśli nastąpi znaczne zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.

Należy kontrolować czynność wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów.

#### Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry:

- *Fototoksyczność*  
Dodatkowo, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi 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, unikali bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne oraz nosili odzież chroniącą przed światłem słonecznym i stosowali preparaty z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF, ang. sun protection factor) w trakcie leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi.
- *Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. squamous cell carcinoma)*  
Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) 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 Fresenius Kabi, zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi jest kontynuowane, należy systematycznie i regularnie wykonywać badania dermatologiczne, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi (patrz punkt Leczenie długotrwałe).
- *Ciężkie niepożądane reakcje skórne*  
U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens Johnson syndrome), toksyczna nekroliza naskórka, zespół Lyella (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis [Lyell]) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjent, u którego wystąpi wysypka, powinien być ściśle kontrolowany i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi należy przerwać.

#### Działania niepożądane dotyczące nadnerczy

U pacjentów otrzymujących azole, w tym worykonazol, zgłaszano odwracalne przypadki niedoczynności nadnerczy. Niedoczynność nadnerczy zgłaszano u pacjentów leczonych azolami zarówno w skojarzeniu z kortykosteroidami, jak i w monoterapii. U pacjentów otrzymujących azole bez kortykosteroidów, niedoczynność nadnerczy związana jest z bezpośrednim hamowaniem steroidogenezy przez azole. U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, hamowanie ich metabolizmu przez CYP3A4 związane ze stosowaniem worykonazolu może prowadzić do nadmiaru kortykosteroidów i supresji nadnerczy (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących worykonazol w skojarzeniu z kortykosteroidami zgłaszano również przypadki zespołu Cushinga, z następczą niedoczynnością nadnerczy lub bez niej.

Pacjentów długotrwałe leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym wziewnymi kortykosteroidami, np. budezonidem, oraz kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem występowania zaburzeń czynności kory nadnerczy zarówno podczas leczenia, jak i po odstawieniu worykonazolu (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku objawów zespołu Cushinga lub niedoczynności nadnerczy niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną.

### Leczenie długotrwałe

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

Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena), w związku z długotrwałym leczeniem produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi.

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej zaobserwowano u pacjentów po transplantacjach. 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 Fresenius Kabi.

### Działania niepożądane dotyczące wzroku

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

### Działania niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych worykonazolem obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem, zwykle leczeni są jednocześnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i mają współistniejące choroby, które mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

### Kontrolowanie czynności nerek

Należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia worykonazolem, w tym prowadzić ocenę laboratoryjną ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

### Kontrolowanie czynności trzustki

Pacjentów, szczególnie dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przeżyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; HSCT), podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Fresenius Kabi należy ściśle obserwować. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

### Dzieci i młodzież

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

- *Ciężkie reakcje skórne (w tym rak kolczystokomórkowy skóry)*  
U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.

### Profilaktyka

W razie wystąpienia objawów 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 przeciwgrzybiczych.

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

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ściśle kontrolowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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

#### Glasdegib (substrat CYP3A4)

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie worykonazolu będzie zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, zaleca się częste monitorowanie EKG.

#### Inhibitory kinazy tyrozynowej (substrat CYP3A4)

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie worykonazolu z inhibitorami kinazy tyrozynowej, metabolizowanymi przez CYP3A4, zwiększy stężenie inhibitora kinazy tyrozynowej w osoczu oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i dokładną obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

#### Ryfabutyna (silny induktor CYP450)

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

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

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

#### Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz glikoproteiny P)

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ worykonazol znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu. Obecnie brak wystarczających danych pozwalających na zalecanie odpowiedniego dawkowania w takiej sytuacji (patrz punkt 4.5).

#### Metadon (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu zaleca się częste monitorowanie objawów niepożądanych i toksyczności związanych ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc, ponieważ stężenie metadonu zwiększa się po jednoczesnym stosowaniu z worykonazolem. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

#### Krótkodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Podczas jednoczesnego podawania worykonazolu z alfentanylem, fentanylem lub innymi krótkodziałającymi opioidami o budowie zbliżonej do alfentanylu i metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. sufentanyl), należy rozważyć zmniejszenie ich dawki (patrz punkt 4.5). Ponieważ okres półtrwania alfentanylu podczas jednoczesnego stosowania z worykonazolem jest wydłużony czterokrotnie, oraz niezależne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie worykonazolu i fentanylu powoduje wzrost wartości  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu, może być konieczne zwiększenie częstości monitorowania działań niepożądanych związanych z opioidami (w tym dłuższy okres kontrolowania oddechu).

#### Długodziałające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas jednoczesnego stosowania z worykonazolem. Konieczne może być częste kontrolowanie, czy nie występują reakcje niepożądane związane z opioidami (patrz punkt 4.5).

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

U zdrowych osób, jednoczesne doustne stosowanie worykonazolu oraz flukonazolu powodowało znaczące zwiększenie wartości  $C_{max}$  oraz  $AUC_T$  worykonazolu. Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, mogącej wyeliminować taki efekt. Zaleca się kontrolowanie, czy nie występują reakcje niepożądane związane z worykonazolem, jeśli jest on stosowany bezpośrednio po flukonazolu (patrz punkt 4.5).

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 69 mg sodu na fiolkę co odpowiada 3,45% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

#### Cyklodekstryny

Ten produkt leczniczy zawiera 2660 mg cyklodekstryny w każdej fiolece.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja cyklodekstryny (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **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 substancji metabolizowanych przez izoenzymy CYP450, w szczególności w przypadku substancji metabolizowanych przez CYP3A4, ponieważ worykonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4, chociaż zwiększenie AUC jest zależne od substratu (patrz tabela poniżej).

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

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

#### Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy worykonazolem oraz innymi produktami leczniczymi przedstawiono 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  $AUC_T$ ,  $AUC_1$  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 kontrolowania funkcji klinicznych i (lub) biologicznych oraz interakcje niemające istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna i iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie przebadano, zwiększone stężenia tych substancji w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń serca typu <i>torsade de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina i długodziałające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo, że tego nie przebadano, karbamazepina i długodziałające barbiturany istotnie zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (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 <sub>max</sub> ↑38% Efawirenz AUC <sub>τ</sub> ↑44% Worykonazol C <sub>max</sub> ↓61% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓77%  W porównaniu do efawirenu 600 mg QD Efawirenz C <sub>max</sub> ↔ Efawirenz AUC <sub>τ</sub> ↑17%  W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID Worykonazol C <sub>max</sub> ↑23% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓7%	Stosowanie dawki standardowej worykonazolu z dawką 400 mg QD lub większą efawirenu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).  Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenem 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, dawkę początkową efawirenu należy przywrócić (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie przebadano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi substancjami.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegołu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Ryfabutyna [silny induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Worykonazol C<sub>max</sub> ↓69% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓78%</p> <p>W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID Worykonazol C<sub>max</sub> ↓4% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓32%</p> <p>Ryfabutyna C<sub>max</sub> ↑195% Ryfabutyna AUC<sub>τ</sub> ↑331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID Worykonazol C<sub>max</sub> ↑104% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↑87%</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymującą dawkę worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawkę doustną z 200 mg 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 kontrolowanie parametrów krwi oraz reakcji niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyny i worykonazolu.</p>
<p>Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]</p>	<p>Worykonazol C<sub>max</sub> ↓93% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓96%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</p> <p>Duża dawka (400 mg BID)</p> <p>Mała dawka (100 mg BID)*</p>	<p>Rytonawir C<sub>max</sub> i AUC<sub>τ</sub> ↔ Worykonazol C<sub>max</sub> ↓66% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓82%</p> <p>Rytonawir C<sub>max</sub> ↓25% Rytonawir AUC<sub>τ</sub> ↓13% Worykonazol C<sub>max</sub> ↓24% Worykonazol AUC<sub>τ</sub> ↓39%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawk rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawk rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.</p>
<p>Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum L.</i>) [induktor CYP450; induktor glikoproteiny P] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych Worykonazol AUC<sub>0-∞</sub> ↓59%</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Tolwaptan [substrat CYP3A]</p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.</p>	<p><b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest <b>przeciwwskazane</b> w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu, podczas stałego, dobowego dawkowania. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów toksyczności.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol C <sub>max</sub> ↑57% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑79% Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>τ</sub> ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować ten efekt. Monitorowanie związanych z worykonazolem reakcji niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany bezpośrednio po flukonazolu.
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C <sub>max</sub> ↓49% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↓69%  Fenytoina C <sub>max</sub> ↑67% Fenytoina AUC <sub>τ</sub> ↑81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID Worykonazol C <sub>max</sub> ↑34% Worykonazol AUC <sub>τ</sub> ↑39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu.  Fenytoinę można stosować 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).

<b>Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Letermowir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Worykonazol C <sub>max</sub> ↓39% Worykonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓44% Worykonazol C <sub>12</sub> ↓51%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu oraz ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, zaleca się częste monitorowanie EKG (patrz punkt 4.4).
Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. aktytynib, bosutynib, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, dabrafenib, dazatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwzakrzepowe  Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9]  Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne.  Mimo, że tego nie przebadano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne kontrolowanie 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, stwarzając ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Benzodiazepiny [substraty CYP3A4]</p> <p>Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg, iv.)</p> <p>Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie)</p> <p>Inne benzodiazepiny (np. triazolam, alprazolam)</p>	<p>W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,7-krotność.</p> <p>W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 3,8-krotność midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 10,3-krotność.</p> <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.</p>	<p>Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.</p>

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4]</p> <p>Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)</p> <p>Ewerolimus [również substrat P-gp]</p> <p>Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych przewlekłej terapii cyklosporyną)</p> <p>Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych Syrolimus <math>C_{max}</math> ↑6,6-krotnie Syrolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑11-krotnie</p> <p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.</p> <p>Cyklosporyna <math>C_{max}</math> ↑13% Cyklosporyna <math>AUC_{\tau}</math> ↑70%</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑117% Takrolimus <math>AUC_t</math> ↑221%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).</p> <p>Nie zaleca się stosowania worykonazolu jednocześnie z ewerolimusem, gdyż oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).</p> <p>U pacjentów leczonych cyklosporyną, u których rozpoczyna się leczenie worykonazolem, zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i kontrolowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy ściśle kontrolować stężenia cyklosporyny, a jej dawkę zwiększyć w razie konieczności.</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem, u których rozpoczyna się leczenie worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle kontrolowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem należy ściśle kontrolować stężenia takrolimusu, a jego dawkę zwiększyć w razie konieczności.</u></p>

<b>Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]</b>	<b>Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Długodziałające opioidy [substraty CYP3A4]  Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych Oksykodon $C_{max}$ ↑1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długodziałających opiodów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (czynny) $C_{max}$ ↑31% R-metadon (czynny) $AUC_{\tau}$ ↑47% S-metadon $C_{max}$ ↑65% S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanych ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. 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 związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ ↑116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑280% Worykonazol $C_{max}$ ↑15% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑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 leczenie worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykonieczne* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretysteron + etynyloestradiol (1 mg + 0,035 mg QD)	Etynyloestradiol $C_{max}$ ↑36% Etynyloestradiol $AUC_{\tau}$ ↑61% Noretysteron $C_{max}$ ↑15% Noretysteron $AUC_{\tau}$ ↑53% Worykonazol $C_{max}$ ↑14% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoniecznych i worykonazolu.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<p>Krótkodziałające opioidy [substraty CYP3A4]</p> <p>Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu)</p> <p>Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)</p>	<p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych Alfentanył AUC<sub>0-∞</sub> ↑6-krotnie</p> <p>Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych Fentanył AUC<sub>0-∞</sub> ↑1,34-krotnie</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótkodziałających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste kontrolowanie pacjentów pod względem zapasici oddechowej oraz innych, związanych z opioidami, reakcji niepożądanych.</p>
<p>Statyny (np. lowastatyna) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.</p>	<p>Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.</p>
<p>Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]</p>	<p>Mimo, że tego nie przebadano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.</p>	<p>Zaleca się uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.</p>
<p>Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]</p>	<p>Mimo, że tego nie przebadano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów barwinka i prowadzić do neurotoksyczności.</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka.</p>
<p>Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]</p>	<p>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.</p>	<p>Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności produktów leczniczych i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.</p>
<p>Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]</p>	<p>Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.</p>	<p>Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności produktów leczniczych i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.</p>

<b>Produkt leczniczy</b> <i>[Mechanizm interakcji]</i>	<b>Interakcje</b> <b>Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Tretynoina <i>[substrat CYP3A4]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny oraz ryzyko działań niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ ↑18% Worykonazol $AUC_t$ ↑23%	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Digoksylna (0,25 mg QD) <i>[substrat glikoproteiny-P]</i>	Digoksylna $C_{max}$ ↔ Digoksylna $AUC_t$ ↔	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Indynawir (800 mg TID) <i>[inhibitor i substrat CYP3A4]</i>	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir $AUC_t$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol $AUC_t$ ↔	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Antybiotyki makrolidowe  Erytromycyna (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_t$ ↔  Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_t$ ↔  Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznan.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) <i>[substrat UDP-glukuronylotransferazy]</i>	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_t$ ↔	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Kortykosteroidy  Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Nie ma konieczności dostosowania dawki.  Pacjentów długotrwale leczonych worykonazolem i kortykosteroidami (w tym kortykosteroidami wziewnymi, np. budezonidem i kortykosteroidami donosowymi) należy uważnie monitorować pod kątem zaburzeń czynności kory nadnerczy, zarówno podczas leczenia, jak i po odstawieniu worykonazolu (patrz punkt 4.4).
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH w żołądku]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_t$ ↔	Nie ma konieczności dostosowania dawki.

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania produktu leczniczego u ludzi nie jest znane.

Nie stosować produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi w okresie ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa ryzyko dla płodu.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi.

#### Płodność

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

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

Worykonazol wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przemijające i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmienioną (wzmocnioną) percepcję wzrokową i (lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien unikać wykonywania czynności mogących nieść zagrożenie, 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 dotyczącej bezpieczeństwa stosowania u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo u 270 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki. 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 czynnościowych wątroby, zespół zaburzeń oddechowych i ból brzucha.

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem.

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

			diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie powiek		
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach		
Zaburzenia serca		arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa	zaburzenia serca typu <i>torsade de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo- komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zespół zaburzeń oddechowych <sup>9</sup>	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, ból 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 czynnościowych wątroby	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby <sup>10</sup>	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, rumień	zespół Stevensa- Johnsona <sup>8</sup> , fototoksyczne zapalenie skóry, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa,	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Lyella <sup>8</sup> , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>8</sup> , obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*,	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*

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

\* Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zaburzenia widzenia*

W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, cyjanopsja, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, wrażenie prześwietlenia pola widzenia, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym 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 są zwykle łagodne. Rzadko powodowały przerwanie leczenia i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm takiego 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

elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu produktu leczniczego.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonego zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem występowały bardzo często, jednak dotyczyły pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele dodatkowych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (niezbyt często), toksyczna nekroliza naskórka, zespół Lyella (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go dokładnie obserwować i w razie nasilenia zmian przerwać leczenie worykonazolem. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki wystąpienia raka kolczystkomórkowego skóry (w tym raka kolczystkomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem; mechanizm powstawania tego nowotworu nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

#### *Testy czynności wątroby*

W badaniach klinicznych dotyczących worykonazolu, ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3-krotnej wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem produktu leczniczego w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowości w wynikach testów czynnościowych wątroby ustępowała podczas leczenia bez konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego lub po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia produktu leczniczego włącznie.

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

#### *Reakcje związane z infuzją dożylną*

U zdrowych osób podczas dożylnego podawania 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 infuzji (patrz punkt 4.4).

#### *Profilaktyka*

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 działań niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itrakonazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych dotyczących wątroby, badany produkt leczniczy trwale odstawiono u 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i u 18 pacjentów (7,1%) leczonych itrakonazolem.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano u 288 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <12 lat (169) oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach klinicznych 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 z podawaniem produktu leczniczego, ze względów humanitarnych, przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu świadczą o tym, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, 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 leczniczego 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 nie więcej niż pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono jeden przypadek 10 minutowego światłowstrętu.

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylnej, hydroksypropylobetadeks, jest hemodializowana z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i hydroksypropylobetadeksu 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 postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często z całkowitą albo z częściową odpowiedzią na leczenie) należały pojedyncze przypadki zakażeń 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*, *Penicilium* spp., w tym *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a także *Trichosporon* spp., w tym *T. beigelli*.

Badania *in vitro* wykazały działanie worykonazolu na kliniczne 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 faktu nie jest znane.

#### Stężenia graniczne

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

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

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. Z tego powodu, należy dołożyć wszelkich starań, aby przyporządkować wyizolowany szczep *Candida* do konkretnego gatunku. Jeśli istnieje możliwość 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).

#### Stężenia graniczne EUCAST

Środek przeciwgrzybiczy	Stężenie graniczne MIC (mg/L)			Komentarz do kategorii I
	≤S (Wrażliwe)	>R (Oporne)	Obszar Niepewności Technicznej (ATU)	
<b>Gatunki <i>Candida</i><sup>1</sup></b>				
<i>Candida albicans</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	4 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	Brak wystarczających danych		-	
<i>Candida krusei</i>	Brak wystarczających danych		-	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>3</sup>	Brak wystarczających danych		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Brak wystarczających danych		-	
Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Brak wystarczających danych		-	
<b>Gatunki <i>Aspergillus</i><sup>5</sup></b>				
<i>A. flavus</i> <sup>6</sup>	Brak wystarczających danych		-	-
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 <sup>7</sup>	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 <sup>7</sup>	
<i>A. niger</i> <sup>6</sup>	Brak wystarczających danych		-	
<i>A. terreus</i> <sup>6</sup>	Brak wystarczających danych		-	
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem <sup>8</sup>	Brak wystarczających danych		-	
<p><sup>1</sup>Dla <i>Candida</i> wprowadzono kategorię I, aby potwierdzić, że zwiększona ekspozycja uzyskana przez podanie dożylnie jest wystarczająca (potencjalnie potwierdzone przez terapię monitorowaną stężeniem leku we krwi, TDM, ang. therapeutic drug monitoring). Brak wystarczających danych dotyczących odpowiedzi zakażeń izolatami <i>Candida</i> o wyższych stężeniach MIC na worykonazol.</p> <p><sup>2</sup>Szczepy z wartością MIC przekraczającą stężenie graniczne charakterystyczne dla kategorii S/I są rzadkie lub nie były dotychczas notowane. Dla każdego z izolowanych klinicznie szczepów należy powtórzyć test identyfikacji oraz test wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe. Jeśli wynik się potwierdzi, szczepy te należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Izolaty są uznawane za oporne dopóki nie zostanie uzyskana odpowiedź kliniczna na stężenia MIC przekraczające stężenie graniczne dla szczepów opornych. Uzyskano odpowiedź kliniczną na poziomie 76% w przypadku zakażeń spowodowanych gatunkami wymienionymi poniżej, gdy stężenia MIC były niższe lub równe epidemiologicznym wartościom granicznym. W związku z tym, dzięki szczepy <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> oraz <i>C. tropicalis</i> są uważane za wrażliwe.</p> <p><sup>3</sup>Epidemiologiczne wartości graniczne (ECOFF, ang. epidemiological cut-off value) dla tych gatunków są na ogół wyższe niż dla <i>C. albicans</i>.</p>				

<sup>4</sup>Wartości graniczne, niezwiązane z gatunkiem, zostały opracowane głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (FK/FD) i nie zależą od rozkładu wartości stężeń MIC poszczególnych gatunków *Candida*. Są one stosowane w przypadku organizmów, dla których nie ma określonych wartości granicznych.

<sup>5</sup>Zaleca się monitorowanie minimalnych stężeń azoli u pacjentów leczonych z powodu zakażeń grzybiczych.

<sup>6</sup>Epidemiologiczne wartości graniczne (ECOFF) dla tych gatunków są zwykle wyższe o jedno dwukrotne rozcieńczenie w porównaniu do wartości dla *A. fumigatus*.

<sup>7</sup>Należy zgłaszać jako odporne (R) z następującym komentarzem: "W niektórych przypadkach klinicznych (nieinwazyjnych formach zakażeń) można zastosować worykonazol pod warunkiem zapewnienia wystarczającej ekspozycji."

<sup>8</sup>Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem nie zostały określone.

### Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* spp. Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej, w pierwotnym leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy, wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane doustnie w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas trwania leczenia worykonazolem dożylnie wynosił 10 dni (przedział 2-85 dni). Po leczeniu worykonazolem podawanym dożylnie, średni czas trwania leczenia worykonazolem podawanym doustnie wynosił 76 dni (przedział 2-232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, stwierdzonych w punkcie początkowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych produktem leczniczym porównawczym. Wskaźnik 84-dniowego przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem, był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych produktem leczniczym 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.

### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania zakwalifikowano 370 pacjentów (powyżej 12 lat) bez neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów leczono worykonazolem. 9 pacjentów z grupy leczonej worykonazolem i 5 z grupy leczonej amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mikologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu trwania leczenia w obu grupach wynosiła 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC, ang. Data Review Committee), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za korzystną odpowiedź na

leczenie uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zakażenia - w tym eradykację szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych 12 tygodni po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12. tygodniu po ZT, zaliczono do grupy z niepowodzeniem terapeutycznym. W analizie tej reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów w obu badanych grupach.

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

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

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

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

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym 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 przypadku zakażeń opornych na flukonazol, gatunkami innymi niż *C. albicans*, poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi o lekowrażliwości.

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

Wykazano skuteczność worykonazolu wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych.

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

*Fusarium* spp. 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 4 - częściową). Z tych 7 pacjentów: 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zakażenie zatok, a 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo, worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

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

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

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego, porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej. Za sukces uznano możliwość kontynuowania stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego 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 produktu leczniczego rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 pacjentów otrzymywało itrakonazol. Mediana okresu stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itrakonazolu.

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

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

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N=98)</b>	<b>Itrakonazol (N=109)</b>	<b>Różnica w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
Inwazyjne zakażenie grzybicze z przełamania – dzień 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%)**

Sukces w dniu 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***
--------------------	------------	------------	------------------------

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

\*\* Wykazano niemniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) z  $p \leq 0,05$ .

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

### Kondycjonowanie mieloablacyjne

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

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

\*\* Wykazano niemniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) z  $p \leq 0,05$ .

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

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

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym był współczynnik występowania potwierzonego 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 okresu stosowania profilaktycznego badanego produktu leczniczego 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 mukoromykozy. 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 stosowało go przez ponad 6 miesięcy.

### Dzieci i młodzież

53 dzieci i młodzieży 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, rozpoznaną lub prawdopodobną 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 (ZT) wyniósł 85,7% (6/7), a u 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 <12 lat i 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 typu *crossover* z podaniem pojedynczej dawki worykonazolu, oceniające wpływ trzech różnych doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QTc u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QTc w stosunku do punktu początkowego, po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600 mg worykonazolu, wyniosło odpowiednio 5,1, 4,8 i 8,2 ms, zaś po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 ms. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QTc względem punktu początkowego nie przekroczyło 60 ms. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 ms.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka worykonazolu była określana u zdrowych osób, w szczególnych populacjach oraz 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 (charakterystyczne dla szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi produktu leczniczego obserwowanymi u osób zdrowych.

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

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

### 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 wartości  $C_{max}$  i  $AUC_t$  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 jego dobre przenikanie do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, którym podawano worykonazol w ramach programu z podawaniem produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu, (ang. compassionate use), 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.

Zmienność osobnicza farmakokinetyki worykonazolu jest duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 3-5% słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_t$ ) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

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

### Eliminacja

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

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

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### Płeć

W przypadku wielokrotnego podawania doustnego, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_t$  u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych mężczyzn (18-45 lat). W tym

samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

#### Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę u dzieci i młodzieży ustalono na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie 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. W 3 badaniach farmakokinetycznych z udziałem dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożyłne, 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc., podawane 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, podawane dwa razy na dobę. W trakcie jednego badania farmakokinetycznego, przeprowadzonego u młodzieży, oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie dawkę dożylną 4 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę oraz dawkę doustną w postaci tabletek 300 mg podawaną dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży, w porównaniu do pacjentów dorosłych, zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczej.

Porównanie danych farmakokinetycznych, uzyskanych w populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywane całkowite narażenie ( $AUC_{\tau}$ ) u dzieci, uzyskiwane w następstwie podania dożyłnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc., było porównywalne do narażenia uzyskiwanego u dorosłych, po podaniu dożyłnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywane narażenie całkowite u dzieci, po podaniu dożylnymi dawkami podtrzymującymi 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę, było porównywalne do narażenia uzyskiwanego u dorosłych, po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Przewidywane narażenie całkowite u dzieci, w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę, było porównywalne do narażenia uzyskiwanego u dorosłych, w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większe narażenie niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Większe dożyłne dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych odzwierciedlają zwiększoną zdolność eliminacji worykonazolu u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do masy ciała. Jednak 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 dożyłne podawanie worykonazolu.

Narażenie na worykonazol u większości młodzieży było porównywalne do narażenia u pacjentów dorosłych otrzymujących taki sam schemat dawkowania. Obserwowano jednak mniejszą ekspozycję na worykonazol u młodszej młodzieży o małej masie ciała w porównaniu do pacjentów dorosłych. Prawdopodobnie ci pacjenci mogą metabolizować worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci

niż dorosłych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji w wieku od 12 do 14 lat, młodzież z masą ciała mniejszą niż 50 kg powinna otrzymywać dawki dla dzieci (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

W badaniu oceniającym podanie pojedynczej dawki doustnej (200 mg), z udziałem pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z lekkimi (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny <20 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne worykonazolu. Wiązanie worykonazolu z białkami osocza było podobne u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek. Patrz zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania w punktach 4.2 i 4.4.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, profil farmakokinetyczny hydroksypropylobetadeksu, substancji pomocniczej produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi, wykazuje krótki okres półtrwania wynoszący od 1 do 2 godzin, oraz brak kumulacji kolejno przyjmowanych dawek dobowych. U osób zdrowych i pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, większość (>85%) dawki 8 g hydroksypropylobetadeksu jest wydalana z moczem. U pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wartości okresu półtrwania zwiększyły się w stosunku do wartości prawidłowych, odpowiednio dwu-, cztero- i sześciokrotnie. U tych pacjentów, kolejno podawane infuzje mogą spowodować kumulację hydroksypropylobetadeksu do czasu osiągnięcia stanu stacjonarnego. Hydroksypropylobetadeks jest usuwany metodą hemodializy, z klirensiem  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), wartość AUC była o 233% większa u pacjentów z lekką do umiarkowaną marskością wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na stopień wiązania worykonazolu z białkami osocza.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych doustnych dawek produktu leczniczego, wartość  $AUC_{\tau}$  u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że najbardziej narażonym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już wtedy, gdy narażenie w osoczu było podobne do uzyskiwanego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności lub rakotwórczości nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks (stopień podstawienia: 0,58-0,68)

L-arginina

Kwas solny 6 N (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek 1 N (do ustalenia pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie podawać produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi w infuzji z innymi produktami leczniczymi równocześnie przez tę samą linię infuzyjną lub kaniulę (wenflon). Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi, linię infuzyjną można wykorzystywać do dożylnego podawania innych produktów leczniczych.

#### Produkty krwiopochodne i krótkotrwałe infuzje stężonych roztworów elektrolitów

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie podawać produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi jednocześnie z jakimkolwiek produktem krwiopochodnym ani z krótkotrwałą infuzją stężonego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwie oddzielne linie infuzyjne.

#### Całkowite żywienie pozajelitowe

Podczas stosowania produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (TPN, ang. total parenteral nutrition), ale żywienie to należy podawać przez oddzielną linię infuzyjną. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi. Nie stosować do rozcieńczania produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi 4,2% roztworu sodu wodorowęglanu. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Nieotwarta fiolka

3 lata

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

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego produktu leczniczego przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozpuszczony lub rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce), chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

#### Nieotwarta fiolka

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka o pojemności 25 ml z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) oraz aluminiowym wieczkiem (typu *flip-off*) z plastikową nakładką, w tekturowym pudełku.

20 fiolek o pojemności 25 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej typu I oraz aluminiowym wieczkiem (typu *flip-off*) z plastikową nakładką, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do infuzji, w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu worykonazolu o stężeniu 10 mg/ml. Jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika do fiolki nie jest on samoistnie zassany przez znajdujące się w niej podciśnienie, fiolkę produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi należy usunąć. Aby dokładnie odmierzyć objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do infuzji, zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy usunąć. Można podawać tylko klarowne roztwory bez widocznych jakichkolwiek cząstek stałych.

W celu otrzymania roztworu do infuzji o stężeniu 0,5-5 mg/ml, wymaganą objętość koncentratu po rekonstytucji należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do infuzji (patrz tabela poniżej).

### Wymagane objętości koncentratu Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg o stężeniu 10mg/ml

Masa ciała [kg]	Objętość koncentratu Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania:				
	dawka 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawka 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)	-	-

---

Przygotowany koncentrat można rozcieńczać w:

- 0,9% (9 mg/ml) roztworze sodu chlorku do infuzji;
- złożonym roztworze sodu mleczanu do infuzji dożylnych;
- 5% roztworze glukozy do infuzji dożylnych;
- 0,45% roztworze sodu chlorku do infuzji dożylnych.

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

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa

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

Pozwolenie nr 23055

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.03.2022 r.

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

11.05.2022 r.