

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voriconazole Sandoz, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg worykonazolu (*Voriconazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 244,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub białawe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczoną liczbą '200' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Długość:  $15,9 \pm 0,3$  mm

Grubość:  $6,20 \pm 0,30$  mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Produkt leczniczy Voriconazole Sandoz jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 200 mg oraz w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg.

Worykonazol dostępny jest również w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml), ale pod inną nazwą handlową.

## Leczenie

### *Dorośli*

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli.

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

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

### Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać możliwie najkrócej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. W celu prowadzenia długotrwałego, przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) leczenia worykonazolem, należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### Dostosowanie dawkowania (dorośli)

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

Jeśli pacjent nie toleruje leczenia 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).

Profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego, patrz niżej.

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

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

Niżej zamieszczono zalecany schemat dawkowania.

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

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

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

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

*Pozostała młodzież (w wieku od 12 do 14 lat i masie ciała  $\geq 50$  kg; w wieku od 15 do 17 lat, niezależnie od masy ciała)*

Worykonazol powinien być dawkowany, jak u dorosłych.

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

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

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

#### Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci

Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może ono trwać do 100 dni po przeszczepieniu.

Czas trwania stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy i uzależniony od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (ang. Invasive fungal infection, IFI), określonego przez neutropenię lub zahamowanie czynności układu odpornościowego. W przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus host disease, GvHD), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).

#### *Dawkowanie*

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

#### *Czas trwania profilaktyki*

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

Stosowanie worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) wymaga przeprowadzenia dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce.

#### *Dostosowanie dawki*

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

*Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych*  
Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę (a u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę), patrz punkty 4.4 i 4.5.  
Należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu, jeśli to możliwe. Jeśli jednak jednoczesne ich stosowanie jest konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (a u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę), patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U otrzymujących worykonazol pacjentów z lekką lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej i zmniejszenie o połowę dawki podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

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

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

Podawanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. Worykonazol wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wówczas, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie kontrolować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania leku (patrz punkt 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Lista produktów leczniczych wchodzących w interakcje, wymienionych w niniejszym punkcie oraz w punkcie 4.5, ma charakter orientacyjny i nie stanowi wyczerpującej listy wszystkich leków, których stosowanie może być przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie worykonazolu z produktami leczniczymi, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od CYP3A4 i w przypadku których podwyższone stężenie w osoczu wiąże się z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu reakcjami, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5):

- terfenadyna
- astemizol
- cyzapryd
- pimozyd
- lurazydon
- chinidyna
- iwabradyna
- alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina)
- syrolimus
- naloksegol
- tolwaptan
- finerenon
- eplerenon
- woklosporyna
- wenetoklaks: jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane na początku leczenia oraz w fazie dostosowania dawki.

Jednoczesne podawanie worykonazolu jest przeciwwskazane w przypadku stosowania produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 i znacząco zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu:

- Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną, długo działającymi barbituranami, np. fenobarbitalem i preparatami z ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Efavirenz:  
Jednoczesne podawanie standardowej dawki worykonazolu z efawirenzem w dawce 400 mg raz na dobę lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek efawirenz patrz punkt 4.4.
- Rytonawir:  
Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej), jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące jednoczesnego stosowania worykonazolu i mniejszych dawek rytonawiru patrz punkt 4.4.

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

##### Nadwrażliwość

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

##### Zaburzenia serca i naczyń

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

- ♦ wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc,
- ♦ kardiomiopatia, zwłaszcza jeśli jednocześnie występuje niewydolność serca,

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

### Hepatotoksyczność

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

### Monitorowanie czynności wątroby

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

W razie znacznego zwiększenia wartości wyników badań czynności wątroby, produkt Voriconazole Sandoz należy odstawić, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.

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

### Ciężkie niepożądane reakcje dermatologiczne

- Fototoksyczność

Stosowanie worykonazolu wiązało się z występowaniem fototoksyczności (w tym z takimi reakcjami, jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne) oraz pseudoporfirii. Istnieje potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji skórnych i (lub) toksyczności skórnej podczas jednoczesnego stosowania leków fotouczulających (np. metotreksatu, itp.). Wszystkim pacjentom, w tym dzieciom, należy zalecić unikanie w trakcie leczenia worykonazolem ekspozycji na światło słoneczne i noszenie odzieży chroniącej przed światłem słonecznym oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony (SPF).

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

Przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) notowano u pacjentów, z których część zgłaszała wcześniejsze reakcje fototoksyczne. W razie wystąpienia reakcji fototoksycznej należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej, rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie innych leków przeciwrzybiczych i skierować pacjenta do dermatologa. Jeśli jednak leczenie worykonazolem jest kontynuowane, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku stwierdzenia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania worykonazolu (patrz niżej „Długotrwałe leczenie”).

- Ciężkie skórne reakcje niepożądane

U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), które mogą zagrażać życiu lub kończyć się zgonem, jak zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenta, u którego wystąpiła wysypka, należy bardzo dokładnie kontrolować i, jeśli zmiany postępują, przerwać stosowanie worykonazolu.

#### Działości 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 długotrwale 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) trwająca ponad 180 dni (6 miesięcy) wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, dlatego lekarze powinni rozważyć konieczność ograniczenia ekspozycji pacjenta na działanie worykonazolu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem notowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym raka kolczystokomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena) (patrz punkt 4.8).

Niezakaźne zapalenie okostnej ze zwiększonym stężeniem fluorków i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej notowano u pacjentów po przeszczepieniu narządów. Jeżeli u pacjenta wystąpi ból kości oraz badania radiologiczne będą wskazywać na zapalenie okostnej, po uzyskaniu porady wielodyscyplinarnej należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Voriconazole Sandoz (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje niepożądane dotyczące wzroku

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

#### Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

U ciężko chorych pacjentów leczonych produktem leczniczym Voriconazole Sandoz obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem są prawdopodobnie jednocześnie leczeni nefrotoksycznymi produktami leczniczymi i występują u nich zbieżne zaburzenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Monitorowanie czynności nerek

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

kreatyniny w surowicy.

#### Monitorowanie czynności trzustki

Podczas leczenia produktem leczniczym Voriconazole Sandoz należy bardzo dokładnie kontrolować pacjentów, szczególnie dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki [np. niedawno przeżyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation)]. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć kontrolowanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.

#### Dzieci i młodzież

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

- Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym rak kolczystokomórkowy skóry  
Reakcje fototoksyczne występują częściej u dzieci i młodzieży. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, uzasadnione jest stosowanie w tej grupie pacjentów 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 przypadku wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych (hepatotoksyczności, ciężkich reakcji skórnych, w tym fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry, ciężkich lub przedłużonych zaburzeń widzenia i zapalenia okostnej) należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

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

W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ścisłe kontrolowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

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

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

#### 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, 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 działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, 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 zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane

korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.5).

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

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

#### Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

#### Metadon (substrat CYP3A4)

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

#### Krótko działające opioidy (substraty CYP3A4)

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

#### Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

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

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

#### Produkt leczniczy Voriconazole Sandoz zawiera laktozę i sól

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Worykonazol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP450, w szczególności leków metabolizowanych przez CYP3A4, ponieważ worykonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4, chociaż zwiększenie AUC jest zależne od substratu (patrz tabela poniżej).

Jeżeli nie wyszczególniono inaczej, to badania interakcji między lekami były przeprowadzane u zdrowych dorosłych 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 leku.

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

#### Tabela interakcji

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

Lista produktów leczniczych wchodzących w interakcje, wymienionych w tabeli ma charakter orientacyjny i nie stanowi wyczerpującej listy wszystkich leków, których stosowanie jest przeciwwskazane lub które mogą wchodzić w interakcje z worykonazolem.

Produkt leczniczy	Zmiany średniej geometrycznej wskutek interakcji (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<b>Leki zobojętniające sok żołądkowy</b>		
Cymetydyna (400 mg BID) <i>[nieswoisty inhibitor CYP450; zwiększa pH soku żołądkowego]</i>	Worykonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 18% Worykonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 23%	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ $\uparrow$ 116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 280% Worykonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 15% Worykonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 41%  Worykonazol może również hamować działanie innych inhibitorów pompy protonowej będących substratami CYP2C19, co może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Nie zaleca się dostosowywania dawki worykonazolu.  Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów przyjmujących już omeprazol w dawkach 40 mg lub większych, zmniejszyć dawkę omeprazolu o połowę.
Ranitydyna (150 mg BID) <i>[zwiększa pH soku żołądkowego]</i>	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

<b>Leki przeciwartymiczne</b>		
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna $C_{max}$ ↔ Digoksyna $AUC_{\tau}$ ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Chinidyna [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie chinidyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Leki przeciwbakteryjne</b>		
Flukloksacylina [induktor CYP450]	Zgłaszano znaczne zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu i flukloksacyliny, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnej utraty skuteczności worykonazolu (np. poprzez terapeutyczne monitorowanie leku); może być konieczne zwiększenie dawki worykonazolu.
Antybiotyki makrolidowe  Azytromycyna (500 mg QD)  Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Worykonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Nie wiadomo, jaki wpływ worykonazol wywiera na erytromycynę lub azytromycynę.	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ryfabutyna [silny induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 350 mg BID)*  300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 69% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78%  W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol $C_{max}$ ↓ 4% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32%  Ryfabutyna $C_{max}$ ↑ 195% Ryfabutyna $AUC_{\tau}$ ↑ 331% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol $C_{max}$ ↑ 104% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.  Dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 350 mg doustnie BID (ze 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).  Podczas jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zaleca się uważne kontrolowanie pełnej morfologii krwi i monitorowanie działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 93% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
Glasdegib [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol prawdopodobnie będzie zwiększał stężenie glasdegibu w osoczu, jak również ryzyko wydłużenia odstępu QTc.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się monitorowanie pacjenta poprzez częste wykonywanie EKG (patrz punkt 4.4).
Tretynoina [substrat CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie tretynoiny, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (rzekomego guza mózgu, hiperkalcemii).	Podczas leczenia worykonazolem i po jego zakończeniu zaleca się dostosowanie dawki tretynoiny.
Inhibitory kinazy tyrozynowej (w tym między innymi: aksytynib, bosutyinib, kabozantynib, certynib, kobimetynib, dabrafenib, dasatynib, nilotynib, sunitynib, ibrutynib, rybocyklib) [substraty CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie inhibitorów kinazy tyrozynowej metabolizowanych przez CYP3A4.	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki inhibitora kinazy tyrozynowej i ścisłą obserwację kliniczną (patrz punkt 4.4).
Wenetoklaks [substrat CYP3A]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie wenetoklaksu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie worykonazolu jest przeciwwskazane na początku leczenia i w fazie stopniowego dostosowania dawki wenetoklaksu (patrz punkt 4.3). Podczas stałego dobowego dawkowania konieczne jest zmniejszenie dawki wenetoklaksu, zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych wenetoklaksu; zaleca się ścisłe monitorowanie pacjenta pod kątem objawów toksyczności.
Alkaloidy barwinka różyczkowego (w tym między innymi: winkrystyna i winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka różyczkowego w osoczu, powodując neurotoksyczność.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów barwinka różyczkowego.
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>		
Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg stosowana jednocześnie z worykonazolem w dawce 300 mg BID) [substrat CYP2C9]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było w przybliżeniu dwukrotne.	Zaleca się ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub przeprowadzanie innych odpowiednich badań krzepliwości krwi i w razie potrzeby, dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Inne kumaryny stosowane doustnie (w tym między innymi: fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenie kumaryn w osoczu, co może powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	

<b>Leki przeciwdrgawkowe</b>		
Karbamazepina i długo działające barbiturany (w tym między innymi: fenobarbital, mefobarbital) [silne induktory CYP450]	Mimo że nie przeprowadzono badań, karbamazepina i długo działające barbiturany mogą znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Fenytoina [substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]  300 mg QD       300 mg QD (stosowane jednocześnie z worykonazolem w dawce 400 mg BID)*	Worykonazol $C_{max}$ ↓ 49% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoina $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoina $AUC_{\tau}$ ↑ 81% W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID, Worykonazol $C_{max}$ ↑ 34% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu. Fenytoinę można stosować jednocześnie z worykonazolem, jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub z 200 mg do 400 mg doustnie BID (od 100 mg do 200 mg doustnie BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).
<b>Leki przeciwcukrzycowe</b>		
Pochodne sulfonilomocznika (w tym między innymi: tolbutamid, glipizyd, gliburyd) [substraty CYP2C9]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenie pochodnych sulfonilomocznika w osoczu i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.
<b>Leki przeciwgrzybicze</b>		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Worykonazol $C_{max}$ ↑ 57% Worykonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które eliminowałyby to działanie. Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu, jeśli jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.
<b>Leki przeciwhistaminowe</b>		
Astemizol [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

Terfenadyna [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie terfenadyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Leki przeciwretrowirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV</b>		
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir $C_{max}$ ↔ Indynawir AUC $\tau$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↔ Worykonazol AUC $\tau$ ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]		
Duża dawka (400 mg BID)	Rytonawir $C_{max}$ i AUC $\tau$ ↔ Worykonazol $C_{max}$ ↓ 66% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg i więcej BID) jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir $C_{max}$ ↓ 25% Rytonawir AUC $\tau$ ↓ 13% Worykonazol $C_{max}$ ↓ 24% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg BID), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu.
Inne inhibitory proteazy HIV (w tym między innymi: sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [substraty i inhibitory CYP3A4]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteazy HIV oraz że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteazy HIV.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) [induktor CYP450; inhibitor I substrat CYP3A4]		
Efawirenz 400 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 200 mg BID*	Efawirenz $C_{max}$ ↑ 38% Efawirenz AUC $\tau$ ↑ 44% Worykonazol $C_{max}$ ↓ 61% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 77%	Stosowanie worykonazolu w standardowych dawkach z efawirenzem w dawkach 400 mg QD lub większych jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Efawirenz 300 mg QD, stosowany jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID*	W porównaniu z efawirenzem 600 mg QD: Efawirenz $C_{max}$ ↔ Efawirenz AUC $\tau$ ↑ 17%  W porównaniu z worykonazolem w dawce 200 mg BID: Worykonazol $C_{max}$ ↑ 23% Worykonazol AUC $\tau$ ↓ 7%	Worykonazol można stosować jednocześnie z efawirenzem jeśli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenzu zmniejszona do 300 mg QD. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem należy powrócić do wyjściowego dawkowania efawirenz (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. <i>non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i> ) (w tym między innymi: delawirdyna, newirapina)* [substraty i inhibitory CYP3A4 lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Ustalenia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol sugerują, że NNRTI może indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) braku skuteczności ich działania. Może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki.
<b>Leki przeciwpsychotyczne</b>		
Lurazydon [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz 4.3)
Pimozyd [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Leki przeciwwirusowe</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%	Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania worykonazolu z letermowirem, pacjenta należy monitorować pod kątem utraty skuteczności worykonazolu.
<b>Benzodiazepiny</b>		
[substraty CYP3A4] Midazolam (pojedyncza dawka 0,05 mg/kg mc., i.v.)  Midazolam (pojedyncza dawka 7,5 mg, doustnie)  Inne benzodiazepiny (w tym między innymi: triazolam, alprazolam)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego, Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-krotnie  W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8-krotnie Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-krotnie  Mimo że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużenia działania uspokajającego.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin.

<b>Leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych</b>		
Iwabradyna [substraty CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Potencjatory mukowiscydowego przezłonowego regulatora przewodnictwa</b>		
Iwakaftor [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru w osoczu, co stwarza ryzyko nasilenia działań niepożądanych.	Zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru.
<b>Pochodne sporyszu</b>		
Alkaloidy sporyszu (w tym między innymi: ergotamina i dihydroergotamina) [substraty CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do ergotyizmu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Leki stosowane w leczeniu zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego</b>		
Cyzapryd [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc oraz rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Produkty ziołowe</b>		
Ziele dziurawca zwyczajnego [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (stosowane jednocześnie z worykonazolem w pojedynczej dawce 400 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Worykonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
[substraty CYP3A4]		
Ewerolimus [również substrat P-gp]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i ewerolimusu, ponieważ oczekuje się, że worykonazol będzie znacząco zwiększał stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4).
Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Syrolimus C <sub>max</sub> ↑ 6,6-krotnie Syrolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 11-krotnie	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest <b>przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną)	Cyklosporyna $C_{max}$ ↑ 13% Cyklosporyna $AUC_{\tau}$ ↑ 70%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, zmniejszyć dawkę cyklosporyny o połowę, po czym uważnie monitorować jej stężenie. Zwiększone stężenie cyklosporyny jest wiązane z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie cyklosporyny musi być uważnie monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Takrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Takrolimus $AUC_t$ ↑ 221%	Zaleca się, aby rozpoczynając leczenie worykonazolem u pacjentów już przyjmujących takrolimus, zmniejszyć do jednej trzeciej dawkę takrolimusu i uważnie monitorować jego stężenie. Zwiększone stężenie takrolimusu jest wiązane z nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenie takrolimusu musi być uważnie monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby</u>
Woklosporyna	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie woklosporyny w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3).
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP-glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy $C_{max}$ ↔ Kwas mykofenolowy $AUC_t$ ↔	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
<b>Leki obniżające stężenie lipidów / inhibitory reduktazy HMG-CoA</b>		
Statyny (np. lowastatyna) [substraty CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol prawdopodobnie zwiększa w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdmiolizy.	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania worykonazolu i statyn metabolizowanych przez CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny.
<b>Niesteroidowi selektywni antagoniści receptora mineralokortykoidowego</b>		
Finerenon [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie finerenonu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
Eplerenon [substrat CYP3A4]	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie eplerenonu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

<b>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</b>		
<i>[substraty CYP2C9]</i>		
Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	Zaleca się częste monitorowanie pod kątem działań niepożądanych i toksyczności związanych ze stosowaniem NLPZ. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki NLPZ.
Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
<b>Opioidy</b>		
Opiaty długo działające <i>[substraty CYP3A4]</i> Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Oksykodon $C_{max}$ ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu i innych długo działających opiatów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodonu). Może zaistnieć konieczność częstego monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.
Metadon (32–100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadon (aktywny) $AUC_{\tau}$ ↑ 47% S-metadon $C_{max}$ ↑ 65% S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QTc, i toksyczności związanych ze stosowaniem metadonu. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki metadonu.
Opiaty krótko działające <i>[substraty CYP3A4]</i> Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. w skojarzeniu z naloksonem) Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Alfentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krotnie  W opublikowanych wynikach niezależnego badania klinicznego: Fentanył $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu i innych krótko działających opiatów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyłu). Zaleca się rozszerzone i częste monitorowanie pod kątem depresji oddechowej i innych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opiatów.
<b>Antagoniści receptorów opioidowych</b>		
Naloksegol <i>[substrat CYP3A4]</i>	Mimo że tego nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie naloksegolu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)
<b>Doustne środki antykoncepcyjne</b>		
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> 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%	Oprócz monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych worykonazolu zaleca się również monitorowanie pod kątem niepożądanych działań doustnych środków antykoncepcyjnych.

<b><i>Steroidy</i></b>		
Kortykosteroidy  Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) <i>[substrat CYP3A4]</i>	Prednizolon C <sub>max</sub> ↑ 11% Prednizolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	Nie ma konieczności dostosowywania 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 zaprzestaniu stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4).
<b><i>Antagoniści receptora wazopresyny</i></b>		
Tolwaptan  <i>[substrat CYP3A]</i>	Mimo że nie przeprowadzono badań, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie tolwaptanu w osoczu.	<b>Przeciwwskazane</b> (patrz punkt 4.3)

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

##### Ciąża

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

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

Worykonazolu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa nad ryzykiem dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Karmienie piersią

Nie badano przenikania worykonazolu do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia leczenia worykonazolem.

##### Płodność

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

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

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u dorosłych oparto na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo u 270 dorosłych 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 oraz zdrowych ochotników.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zaburzenia oddechowe i ból brzucha.

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

<b>Klasyfikacja układów</b>	<b>Działania niepożądane leku</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry in situ lub choroba Bowena)*, **
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Agranulocytoza <sup>1</sup> , pancytopenia, małopłytkowość <sup>2</sup> , leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często	Niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia
Rzadko	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Reakcja rzekomoanafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy
Rzadko	Nadczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

Bardzo często	Obrzęki obwodowe
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Drgawki, drżenie, parestezje, wzmożone napięcie mięśni <sup>3</sup> , senność, omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, encefalopatia <sup>4</sup> , zaburzenia pozapiramidowe <sup>5</sup> , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku
Rzadko	Encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia <sup>6</sup>
Często	Krwotok do siatkówki
Niezbyt często	Napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, zaburzenia nerwu wzrokowego <sup>7</sup> , tarcza zastoinowa <sup>8</sup> , zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek, podwójne widzenie
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Niedosłuch, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szумы uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Niezbyt często	Migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, , tachykardia nadkomorowa, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QT w EKG
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył
Niezbyt często	Zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Niewydolność oddechowa <sup>9</sup>
Często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Często	Niestrawność, zaparcie, zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie dziąseł
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy, zapalenie języka, obrzęk języka, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie otrzewnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną zapalenie wątroby <sup>10</sup>
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łysienie, rumień, fototoksyczność**
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona <sup>8</sup> , pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka plamista, wysypka grudkowa, plamica, wyprysk
Rzadko	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>8</sup> , osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>8</sup> , rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, wysypka polekowa

Częstość nieznana	Skórny toczень rumieniowaty*, piegi*, plamy soczewicowate*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów, zapalenie okostnej*,**
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz
Niezbyt często	Martwica kanalików nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy <sup>11</sup> , osłabienie, dreszcze
Niezbyt często	Choroba przypominająca grypę
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

\* Działania niepożądane opisywane w okresie po wprowadzeniu worykonazolu do obrotu.

\*\* Kategoria częstości występowania oparta jest na badaniu obserwacyjnym, w którym wykorzystano dane rzeczywiste pochodzące z wtórnych źródeł danych w Szwecji.

<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-niedokrwienne i encefalopatia metaboliczna.

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

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

<sup>7</sup> Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu worykonazolu 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 wargi i obrzęk jamy ustnej.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia widzenia*

W trakcie badań klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. Te zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się z podawaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia były zwykle lekkie, rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) dawkami.

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

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu worykonazolu do obrotu o przedłużonych działaniach niepożądanych dotyczących wzroku (patrz punkt 4.4).

### *Reakcje skórne*

W badaniach klinicznych bardzo często występowały reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem, ale dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia worykonazolem występowały ciężkie skórne reakcjeniepożądane (SCAR), w tym: zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) (niezbyt często), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) (rzadko), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko) (patrz punkt 4.4).

Pacjenta, u którego wystąpi wysypka, należy dokładnie obserwować i w razie nasilania się zmian, przerwać leczenie worykonazolem. Notowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło (takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne), zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem notowano przypadki kolczystkomórkowego raka skóry (w tym raka kolczystkomórkowego skóry *in situ* lub choroby Bowena), ale mechanizm jego rozwoju nie został ustalony (patrz punkt 4.4).

### *Badania czynności wątroby*

W badaniach klinicznych z leczniczym i profilaktycznym zastosowaniem worykonazolu ogólna częstość przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz  $>3$  x GGN (górną granicę normy), niekoniecznie określanego jako działanie niepożądane, wyniosła u dorosłych 18,0% (319 na 1768 pacjentów), a u dzieci i młodzieży 25,8% (73 na 283 pacjentów). Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas leczenia, albo bez konieczności modyfikacji dawki leku, albo po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z ciężkim działaniem toksycznym na wątrobę. Były to przypadki żółtaczk, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

### *Profilaktyka*

W otwartym, porównawczym, wielośrodkowym badaniu, porównującym działanie worykonazolu i itraconazolu w profilaktyce pierwotnej u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego, na trwale odstawiło lek z powodu wystąpienia działań niepożądanych 39,3% pacjentów otrzymujących worykonazol i 39,6% pacjentów otrzymujących itraconazol. Na skutek wywołanych leczeniem działań niepożądanych dotyczących wątroby na trwale odstawiło lek 50 pacjentów (21,4%) otrzymujących worykonazol i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itraconazolem.

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu oceniano u 288 pacjentów pediatrycznych: dzieci w wieku od 2 do  $<12$  lat (169) i młodzieży w wieku od 12 do  $<18$  lat (119), otrzymujących worykonazol w ramach badań klinicznych dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano również u dodatkowych 158 pacjentów w wieku od 2 do  $<12$  lat w ramach programów z humanitarnym stosowaniem leku (ang. „compassionate use”). Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny jak u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży zaobserwowano trend do częstszego niż u dorosłych zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zgłaszanych podczas badań klinicznych jako działanie niepożądane (14,2% wobec 5,3%). Z danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu z humanitarnym stosowaniem leku, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

(1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie jest znana odtrutka na worykonazol.

Worykonazol usuwany jest metodą hemodializy z klirensiem 121 ml/min. W razie przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodna triazolu, kod ATC: 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 występującą następnie utratą ergosteroli, zawartych w błonie komórkowej grzybów, i może warunkować przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że worykonazol działa bardziej wybiórczo na enzymy cytochromu P450 grzybów niż na różne układy enzymatyczne cytochromu P450 u ssaków.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*In vitro* worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Działa silnie przeciwgrzybiczo na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym odporne na flukonazol *C. krusei* i odporne

szczyony *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol *in vitro* działa grzybobójczo na pojawiające się patogeny grzybicze, w tym *Scedosporium* czy *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

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

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

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

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

#### Wartości graniczne

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

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

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

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla worykonazolu. Są one wymienione tutaj:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Doświadczenie kliniczne

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

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

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

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

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

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

### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania zakwalifikowano trzystu siedemdziesięciu pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i 5 z grupy leczonych amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, miało ponadto udowodnione mikologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu badania wynosiła w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (ang. Data Review Committee, DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za zadowalającą odpowiedź uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia – w tym eradykacja szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych – w 12 tygodni po zakończeniu terapii (ZT). Przyjęto, że u pacjentów, u których nie dokonano oceny po upływie 12 tygodni po ZT, nie wystąpiła odpowiedź na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu badanych grupach reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Fusarium spp.* Siedmiu z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie oka, 1 zatok, a 3 - zakażenie rozsiane. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi zakażeniami wywołanymi przez kilka drobnoustrojów; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

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

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

W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego oceniano działanie worykonazolu i itraconazolu w profilaktyce pierwotnej. Sukces zdefiniowano jako możliwość kontynuowania profilaktyki badanym lekiem 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. Do zmodyfikowanej grupy wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified intent-to-treat, MITT) zaliczono 465 pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (ang. Acute Myeloid Leukemia, AML). Spośród wszystkich pacjentów 58% poddano kondycjonowaniu mieloablacyjnemu. Profilaktyczne stosowanie badanego leku rozpoczęto niezwłocznie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych: 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 itraconazol. Mediana czasu trwania profilaktyki badanym lekiem w grupie MITT wynosiła 96 dni dla worykonazolu i 68 dni dla itraconazolu.

Współczynniki sukcesu i inne drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w poniższej tabeli:

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol N=224</b>	<b>Itrakonazol N=241</b>	<b>Różnice 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 profilaktyki badanym lekiem	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 do dnia 180.	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze do dnia 100.	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze w trakcie stosowania badanego leku	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

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

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

### Ostra białaczka szpikowa

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N=98)</b>	<b>Itrakonazol (N=109)</b>	<b>Różnice 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

\*\* Przy zastosowaniu marginesu 5% wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority).

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

### Kondycjonowanie mieloablacyjne

<b>Punkty końcowe badania</b>	<b>Worykonazol (N=125)</b>	<b>Itrakonazol (N=143)</b>	<b>Różnice w odsetkach i 95% przedział ufności (CI)</b>
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

\*\* Przy zastosowaniu marginesu 5% wykazano nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority).

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

Działanie worykonazolu w profilaktyce wtórnej oceniano w otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był współczynnik występowania potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w pierwszym roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa MITT obejmowała 40 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania profilaktyki badanym lekiem w grupie MITT wynosiła 95,5 dnia.

W pierwszym roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u 7,5% (3/40) pacjentów wystąpiły potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenia grzybicze, w tym jeden przypadek kandydemii, jeden przypadek scedosporiozy (oba były nawrotami wcześniejszego inwazyjnego zakażenia grzybiczego) i jeden przypadek zygomikozy. Współczynnik przeżycia w dniu 180. wyniósł 80,0% (32/40), a po roku 70,0% (28/40).

#### Czas trwania leczenia

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

#### Dzieci i młodzież

Pięćdziesięciu trzech pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 to <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 (ang. invasive aspergillosis, IA), spośród których 14 pacjentów miało rozpoznaną lub prawdopodobną IA i zostało uwzględnionych w analizie aktywności MITT. Do drugiego badania włączono 22 pacjentów z inwazyjną kandydozą, włącznie z kandydemią (ang. invasive candidiasis incl. candidaemia, ICC) i kandydozą przełyku (ang. esophageal candidiasis, EC), wymagających leczenia pierwszego rzutu lub terapii ratunkowej, z których 17 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie skuteczności MITT. U pacjentów z IA ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach wyniósł 64,3% (9 z 14 pacjentów), przy czym u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat było to 40% (2 z 5 pacjentów), a u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat 77,8% (7 z 9). U pacjentów z ICC ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii ang. end of treatment, EOT) wyniósł 85,7% (6 z 7 pacjentów), a dla pacjentów z EC wyniósł 70% (7 z 10 pacjentów). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla obu grup (ICC i EC łącznie) wyniósł 88,9% (8 z 9 pacjentów) u dzieci w wieku od 2 to <12 lat i 62,5% (5 z 8 pacjentów) u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat.

#### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

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

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest 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 osoby wolno metabolizujące worykonazol. W populacji rasy kaukaskiej i czarnej odsetek osób wolno metabolizujących wynosi 3-5%. Badania przeprowadzone u zdrowych osób rasy kaukaskiej i u Japończyków wykazały, że u osób wolno metabolizujących występuje 4-krotnie większe narażenie na worykonazol ( $AUC_t$ ) w porównaniu z homozygotycznymi osobami szybko metabolizującymi. U szybko metabolizujących heterozygotycznych osób występuje dwukrotnie większe narażenie na worykonazol niż u szybko metabolizujących osób homozygotycznych.

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

## Eliminacja

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

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

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Płeć*

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

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

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

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

### *Dzieci i młodzież*

Zalecaną dawkę u dzieci i młodzieży ustalono na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacyjnej u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do <17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc., podawane dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 200 mg, podawane dwa razy na dobę. W jednym badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym w grupie młodzieży, oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i podawaną następnie dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży obserwowano większy stopień zmienności osobniczych niż u pacjentów dorosłych.

Porównanie danych farmakokinetycznych w populacji dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywane całkowite narażenie ( $AUC_t$ ) u dzieci występujące w następstwie podania dożylnej dawki nasycającej 9 mg/kg mc. było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych po podaniu dożylnej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywane narażenie całkowite u dzieci po podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę było porównywalne do narażenia występującego u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek

3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwane 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 występującego u dorosłych w następstwie podawania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większe narażenie niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), wartość AUC była o 233% większa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od stopnia zaburzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, wartość AUC<sub>t</sub> u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, gdy narażenie układowe było takie, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, gdy narażenie było mniejsze niż uzyskiwane u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne

z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Worykonazol nie wywierał szkodliwego wpływu na płodność u samców i samic szczurów, gdy narażenie było podobne, jak występujące u ludzi po podaniu w dawkach terapeutycznych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

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

#### Otoczka tabletki (Opadry II White 33K58715)

Hypromeloza 6 cP  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

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

Tabletki powlekane są pakowane w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium i umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane są pakowane w butelki z HDPE z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

30, 50, 56, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21419

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.08.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.04.2018 r.

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

**13.03.2026 r.**