

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 63,42 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR50” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).

Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Vfend jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 200 mg, proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

Dostosowanie dawkowania

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

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

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu. Jednakże, jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkt 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być podawany jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

Uwaga: 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 terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc podana doustnie.

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

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

Dostosowanie dawki

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta oraz być możliwie najkrótszy.

W celu prowadzenia długoterminowego leczenia, przekraczającego 6 miesięcy należy przeprowadzić ocenę korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości wyników testów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak monitorowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększenia tych wartości.

U pacjentów z miernie lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Vfend u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vfend u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednakże na ich podstawie nie można ustalić

żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Vfend powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż

zalecona dawka dobową, na odstęp QT. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci w początkowym okresie terapii worykonazolem i pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Vfend, muszą być rutynowo monitorowani ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz stężenie bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym Vfend, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Vfend powinno być przerwane.

Leczenie produktem leczniczym Vfend związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby pacjenci byli informowani o konieczności unikania intensywnej i długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne, oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym w trakcie leczenia produktem leczniczym Vfend. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja fototoksyczna oraz dodatkowe czynniki ryzyka, w tym immunosupresja, podczas długotrwałej terapii obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry. Lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczania ekspozycji na Vfend (patrz punkty 4.2 i 5.1). W

przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej, po wielodyscyplinarnej konsultacji należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Vfend oraz skierować pacjenta do dermatologa.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vfend u pacjentów poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu doustnie.

Fenytoina (substrat dla CYP2P9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Tabletki produktu leczniczego Vfend zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru Lapp laktazy czy złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg QD)* Mała dawka (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Dawka standardowa worykonazolu i dawka standardowa efawirenu (400 mg QD lub powyżej) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna $AUC\tau$ ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol $AUC\tau$ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyiny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i $AUC\tau$ ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir $AUC\tau$ ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P- gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat CYP2C9]</i> Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanyl AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanilu, fentanilu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanilu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanil). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdomyolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna, winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [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) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Brak konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP- glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_t ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vfend u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Vfend nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Okres karmienia piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, płamica
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, omamy, lęk
Rzadko	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrego, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie (patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosłuch, szum w uszach
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, opuchnięty język, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobową
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczek rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30 % pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Vfend rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Vfend powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii. (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4 % (200/1493 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 terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo iż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

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

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03 .

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu, a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkcie Doświadczenie kliniczne) została wykazana wobec szczepów *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

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

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

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

Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie infekcji u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością MIC mniejszą niż 1 mg/L.

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

EUCAST stężenia graniczne

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

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

² W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21 % mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Zmniejszenie odpowiedzi nie było skorelowane ze zwiększeniem wartości MIC.

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

⁴ EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

Doświadczenie kliniczne

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

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

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez minimum siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną

w dawce 200 mg co 12 godzin. Średni czas terapii worykonazolem w postaci dożylniej wynosił 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylniej, średni czas trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosił 76 dni (przedział 2–232 dni).

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53 % pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31 % pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba, przeszczep przeciwko gospodarzowi i 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 mięsnych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

<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 kandydemią, rozsianą i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na

flukonazol zakażeniach szczepami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte danymi o ograniczonej wrażliwości ocenionych patogenów.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57/61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol z powodu istniejących okoliczności losowych, wymagających podania leku. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi, niedokrwistość aplastyczna (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43/61; 70 %).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

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

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96 %. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34 % i 24 %. Zmiany pH w żołądka nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 %. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Biotransformacja

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Wydalenie

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od $12 < 17$ lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylnie 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylną dawką nasycającą 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylną dawką nasycającą 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylną dawką podtrzymującą 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży niż u dorosłych odzwierciedlają zwiększoną zdolność eliminacji leku u dzieci i młodzieży, wynikającą z większego stosunku masy wątroby do

masy ciała. Jednakże biodostępność po podaniu doustnym może ulegać zmniejszeniu u dzieci z zaburzeniami wchłaniania i bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu doustnie.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Trójoctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki HDPE zawierające 2, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Blistry PVC/Al w kartonowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9 NJ, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

EU/1/02/212/001-012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 marca 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 253,675 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR200” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*)

Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Vfend jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50 mg, proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

Dostosowanie dawkowania

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

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

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu. Jednakże, jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być podawany jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

Uwaga: 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 terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc podana doustnie.

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

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

Dostosowanie dawki

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta oraz być możliwie najkrótszy.

W celu prowadzenia długoterminowego leczenia, przekraczającego 6 miesięcy należy przeprowadzić ocenę korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości wyników testów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak monitorowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększenia tych wartości.

U pacjentów z miernie lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Vfend u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vfend u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednakże na ich podstawie nie można ustalić

żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Vfend powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecana

dawka dobową, na odstęp QT. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci w początkowym okresie terapii worykonazolem i pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Vfend, muszą być rutynowo monitorowani ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz stężenie bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym Vfend, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Vfend powinno być przerwane.

Leczenie produktem leczniczym Vfend związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby pacjenci byli informowani o konieczności unikania intensywnej i długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne, oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym w trakcie leczenia produktem leczniczym Vfend. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja fototoksyczna oraz dodatkowe czynniki ryzyka, w tym immunosupresja, podczas długotrwałej terapii obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry. Lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczania ekspozycji na Vfend (patrz punkty 4.2 i 5.1). W

przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej, po wielodyscyplinarnej konsultacji należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Vfend oraz skierować pacjenta do dermatologa.

Dzieci i młodzież

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

Fenytoina (substrat dla CYP2P9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Tabletki produktu leczniczego Vfend zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji galaktozy, niedoboru Lapp laktazy czy złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg QD)* Mała dawka (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Dawka standardowa worykonazolu i dawka standardowa efawirenu (400 mg QD lub powyżej) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna $AUC\tau$ ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol $AUC\tau$ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyiny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i $AUC\tau$ ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir $AUC\tau$ ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P- gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat CYP2C9]</i> Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanyl (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanyl (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanyl AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanylu, fentanylu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanylu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanyl). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rabdomiolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna, winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [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) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vfend u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Vfend nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Okres karmienia piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, plamica
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, lęk, omamy
Rzadko	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrego, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt
Niezbyt często	Tarcza zastooinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosłuch, szum w uszach
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok

	przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, opuchnięty język, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmożona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30 % pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka, w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Vfend rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Vfend powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4 % (200/1493 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 terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo iż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03 .

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkcie Doświadczenie kliniczne) została wykazana wobec szczepów *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

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

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

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

Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie infekcji u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością MIC mniejszą niż 1 mg/L.

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

EUCAST stężenia graniczne

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

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

² W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21 % mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Zmniejszenie odpowiedzi nie było skorelowane ze zwiększeniem wartości MIC.

³ W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z

infekcją *C. krusei* była zbliżona do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Tym niemniej, zanotowano jedynie 9 przypadków dostępnych dla analizy EUCAST. Obecnie istnieje zbyt mała ilość dowodów pozwalających na wyznaczenie stężenia granicznego dla *C. krusei*.

⁴ EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53 % pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31 % pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba, przeszczep przeciwko gospodarzowi i 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 mięsnych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

po ZT uznano, że nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych reakcję na leczenie zaobserwowano u 41 % pacjentów.

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

<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), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach szczepami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte danymi o ograniczonej wrażliwości ocenionych patogenów.

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

Fusarium spp.: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zatok a 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fusariozą i innym współistniejącymi zakażeniami; u dwóch z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie. Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało leczenia przeciwgrzybiczego lub była oporna na wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą.

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57/61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol z powodu istniejących okoliczności losowych, wymagających podania leku. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi, niedokrwistość aplastyczna (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14

pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43/61; 70 %).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

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

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34 % i 24 %. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 %. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Biotransformacja

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Wydalanie

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne

(stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylną dawki nasycającej 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylną dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylną dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC_{τ} u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (Child-PughC) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że tarczowym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków

przeciwwgrzybiczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocię. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwwgrzybiczych z grupy azoli.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Trójoctan glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki HDPE zawierające 2, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Blistry PVC/Al w kartonowym pudełku zawierające 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9 NJ, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

EU/1/02/212/013-024

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 marca 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu.

Po rozpuszczeniu proszku 1 ml roztworu zawiera 10 mg worykonazolu. Po przygotowaniu roztworu konieczne jest jego dalsze rozcieńczenie przed podaniem.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 217,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).

Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się, aby Vfend był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez 1 do 3 godzin.

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

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

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

Dostosowanie dawkowania

Jeśli pacjent nie toleruje dawki 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dożylna dawka powinna być zmniejszona do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

Efawirenz może być podawany jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg).
Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

Uwaga: 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 terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc podana doustnie.

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

Dostosowanie dawki

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta, dawkę dożylną można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę dożylną należy redukować stopniowo

o 1 mg/kg mc.

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta oraz być możliwie najkrótszy.

Leczenie postacią dożylną nie powinno przekraczać 6 miesięcy (patrz punkt 5.3). W celu prowadzenia długoterminowego leczenia, przekraczającego 6 miesięcy należy przeprowadzić ocenę korzyści i ryzyka (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Substancja pomocnicza postaci dożylnej SBECD jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości wyników testów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak monitorowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększenia tych wartości.

U pacjentów z miernie lub umiarkowanie zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej worykonazolu. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Vfend u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Vfend wymaga rekonstytucji oraz rozcieńczenia (patrz punkt 6.6) przed podaniem w postaci infuzji dożylnej. Nie należy podawać jako bolus.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Czas trwania terapii

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardia zatokowa,
- objawowe arytmie,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT. Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecana dawka dobową, na odstęp QT. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Reakcje związane z infuzją doustną

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

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci w początkowym okresie terapii worykonazolem i pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Vfend, muszą być rutynowo monitorowani ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz stężenie bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym Vfend, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Vfend powinno być przerwane.

Leczenie produktem leczniczym Vfend związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby pacjenci byli informowani o konieczności unikania intensywnej i długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne, oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym w trakcie leczenia produktem leczniczym Vfend. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja fototoksyczna oraz dodatkowe czynniki ryzyka, w tym immunosupresja, podczas długotrwałej terapii obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry. Lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczania ekspozycji na Vfend (patrz punkty 4.2 i 5.1). W

przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej, po wielodyscyplinarnej konsultacji należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Vfend oraz skierować pacjenta do dermatologa.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vfend u pacjentów w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu doustnie.

Fenytoina (substrat dla CYP2P9 i silny induktor CYP450): W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest ściśle monitorowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Zawartość sodu

Każda fiolka z produktem leczniczym Vfend zawiera 217,6 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę, stosując lek u pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Astemizol, cyzapryd, pimozyd, chinidyna i terfenadyna <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i występowania zaburzeń typu <i>torsades de pointes</i> .	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg QD)* Mała dawka (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Dawka standardowa worykonazolu i dawka standardowa efawirenu (400 mg QD lub powyżej) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirenzem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna $AUC\tau$ ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol $AUC\tau$ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyiny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i $AUC\tau$ ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir $AUC\tau$ ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ewerolimus <i>[substrat CYP3A4, substrat P-gp]</i>	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może znacząco zwiększać stężenie ewerolimusu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu z ewerolimusem, ponieważ można się spodziewać, że worykonazol zwiększy w sposób istotny stężenie ewerolimusu (patrz punkt 4.4)
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Worykonazol C_{max} ↑ 57% Worykonazol AUC τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC τ ND	Nie ustalono zmniejszonej dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która może eliminować ten efekt. Monitorowanie związanych z worykonazolem działań niepożądanych jest zalecane jedynie w przypadku, gdy worykonazol jest stosowany naprzemiennie po flukonazolu.
Fenytoina <i>[substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 49% Worykonazol AUC τ ↓ 69% Fenytoina C_{max} ↑ 67% Fenytoina AUC τ ↑ 81% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 34% Worykonazol AUC τ ↑ 39%	Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia w osoczu. Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. BID lub dawka doustna z 200 mg na 400 mg BID, (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat CYP2C9]</i> Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Krótko działające opioidy [substraty CYP3A4] Alfentanył (pojedyncza dawka 20 µg/kg mc. z jednoczesnym zastosowaniem naloksonu) Fentanył (pojedyncza dawka 5 µg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Alfentanył AUC_{0-∞} ↑ 6-krotnie Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Fentanył AUC_{0-∞} ↑ 1,34-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alfentanyłu, fentanyłu oraz innych krótko działających opioidów o strukturze podobnej do alfentanyłu i metabolizowanych przez CYP3A4 (np. sufentanył). Zaleca się szersze oraz częste monitorowanie pacjentów pod kątem zapaści oddechowej oraz innych związanych z opioidami działań niepożądanych.
Statyny (np. lowastatyna) [substrat CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie statyn metabolizowanych przez CYP3A4, co może prowadzić do rhabdomyolizy.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn.
Pochodne sulfonilomocznika (np. tolbutamid, glipizyd, glibenklamid) [substraty CYP2C9]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie pochodnych sulfonilomocznika i powodować hipoglikemię.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.
Alkaloidy <i>Vinca</i> (np. winkrystyna, winblastyna) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie alkaloidów <i>Vinca</i> i prowadzić do neurotoksyczności.	Należy rozważyć zmniejszenie dawki alkaloidów <i>Vinca</i>.
Inne inhibitory proteazy HIV (np. sakwinawir, amprenawir i nelfinawir)* [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) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.
Inne nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs, ang. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>) (np. delawirdyna, newirapina)* [substraty CYP3A4; inhibitory lub induktory CYP450]	Nie przebadano klinicznie. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez NNRTI oraz, że worykonazol może hamować metabolizm NNRTI. Doniesienia dotyczące wpływu efawirenu na worykonazol pozwalają przypuszczać, że NNRTI mogą indukować metabolizm worykonazolu.	Zaleca się uważne monitorowanie pod względem występowania jakiegokolwiek toksyczności leków i (lub) utraty ich skuteczności działania oraz konieczności dostosowania dawki.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Cymetydyna (400 mg BID) [niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku]	Worykonazol C_{max} ↑ 18% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Brak konieczności zmiany dawki.
Digoksyna (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Indynawir (800 mg TID) [inhibitor i substrat CYP3A4]	Indynawir C_{max} ↔ Indynawir AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} ↔ Worykonazol AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Antybiotyki makrolidowe Erytromycyna (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azytromycyna (500 mg QD)	Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Worykonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Wpływ worykonazolu na erytromycynę lub azytromycynę jest nieznany.	Brak konieczności zmiany dawki.
Kwas mykofenolowy (dawka pojedyncza 1 g) [substrat UDP- glukuronylotransferazy]	Kwas mykofenolowy C_{max} ↔ Kwas mykofenolowy AUC_t ↔	Brak konieczności zmiany dawki.
Prednizolon (pojedyncza dawka 60 mg) [substrat CYP3A4]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Brak konieczności zmiany dawki.
Ranitydyna (150 mg BID) [zwiększa pH żołądka]	Worykonazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Brak konieczności zmiany dawki.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vfend u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Vfend nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Okres karmienia piersią

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, płamica
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, lęk, omamy
Rzadko	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrego, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie (patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosłuch, szum w uszach
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, opuchnięty język, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30 % pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia produktem leczniczym Vfend rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym Vfend powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4 % (200/1493 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 terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo iż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

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

4.9. Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylniej (SBECD) jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i SBECD z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03.

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkcie Doświadczenie kliniczne) została wykazana wobec szczepów *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

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

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

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

Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie infekcji u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością MIC mniejszą niż 1 mg/L.

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

EUCAST stężenia graniczne

<u>Szczepy Candida</u>	<u>Stężenie graniczne MIC (mg/L)</u>	
	<u>≤S (wrażliwe)</u>	<u>>R (oporne)</u>
<u>Candida albicans¹</u>	<u>0,125</u>	<u>0,125</u>
<u>Candida tropicalis¹</u>	<u>0,125</u>	<u>0,125</u>
<u>Candida parapsilosis¹</u>	<u>0,125</u>	<u>0,125</u>
<u>Candida glabrata²</u>	<u>zbyt mała ilość danych</u>	
<u>Candida krusei³</u>	<u>zbyt mała ilość danych</u>	
<u>Inne szczepy Candida⁴</u>	<u>zbyt mała ilość danych</u>	

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

² W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21 % mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Zmniejszenie odpowiedzi nie było skorelowane ze zwiększeniem wartości MIC.

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

⁴ EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53 % pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31 % pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba, przeszczep przeciwko gospodarzowi i 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 mięsnych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

Punkt czasowy	Worykonazol (N=248)	Amfoterycyna B → flukonazol (N=122)
ZT	178 (72 %)	88 (72 %)

2 tygodnie po ZT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 tygodni po ZT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tygodni po ZT	104 (42 %)	51 (42 %)

Cieężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

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

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

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57/61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol z powodu istniejących okoliczności losowych, wymagających podania leku. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi, niedokrwistość aplastyczna (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43/61; 70 %).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

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

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96 %. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34 % i 24 %. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 %. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Biotransformacja

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Wydalanie

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę, w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl), może wystąpić kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnej produktu leczniczego Vfend. Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania pacjentów opisane są w punktach 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

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

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC_τ u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (Child-Pugh C). Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania pacjentów opisane są w punktach 4.2 i 4.4.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych, tym jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od

mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.

Przedkliniczne dane dotyczące SBECD (substancji pomocniczej postaci dożylniej leku) wskazują, że głównym jej działaniem w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym była wakuolizacja nabłonka dróg moczowych i aktywacja makrofagów w wątrobie i płucach. Ze względu na pozytywny wynik testu maksymalizacji na świnkach morskich (ang *guinea pig maximisation test - GPMT*), lekarze powinni zdawać sobie sprawę, że postać dożylna leku może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Standardowe badania genotoksyczności oraz wpływu SBECD na reprodukcję, nie wykazały zagrożeń dla ludzi. Badania rakotwórczości SBECD nie były przeprowadzone. Znajdujące się w SBECD zanieczyszczenie, okazało się mutagennym środkiem alkilującym z udowodnionym rakotwórczym działaniem u gryzoni.

Zanieczyszczenie to należy uznać za substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. W świetle powyższych danych przyjmuje się, że okres leczenia postacią dożylną nie powinien przekraczać 6 miesięcy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Vfend nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny. Po zakończeniu wlewu z produktu leczniczego Vfend, dostęp dożylny może być wykorzystywany do podawania innych leków dożylnych.

Produkty krwio pochodne i krótkotrwałe wlewy skoncentrowanych roztworów elektrolitów:

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, powinny być wyrównane przed rozpoczęciem terapii worykonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produktu leczniczego Vfend nie wolno podawać równocześnie z jakimkolwiek produktem krwio pochodnym lub krótkotrwałym wlewem skoncentrowanego roztworu elektrolitów, nawet jeśli będą podawane przez dwa oddzielne dostęp dożylny.

Całkowite żywienie pozajelitowe:

Podczas stosowania produktu leczniczego Vfend nie ma konieczności przerywania żywienia pozajelitowego (TPN), ale żywienie to należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. W przypadku podawania przez cewnik wieloświatłowy, żywienie pozajelitowe należy podawać za pomocą innego portu niż używany do podawania produktu leczniczego Vfend.

Do rozcieńczania produktu leczniczego Vfend nie wolno stosować roztworu wodorowęglanu sodu o stężeniu 4,2%. Zgodność z roztworami o innych stężeniach nie jest znana.

Vfend nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkt 6.6.

6.3. Okres trwałości

Vfend, proszek do sporządzania roztworu do infuzji: 3 lata.

Vfend jest niekonserwowanym, jałowym, liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego wykorzystania. Dlatego też, z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany koncentrat powinien być użyty natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania

koncentratu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C (lodówka), o ile proszek rozpuszczono w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Wykazano, że roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem oraz zabezpieczona metalowym i plastikowym kapslem.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 0,9 % (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika do fiolki nie jest on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie, fiolkę produktu leczniczego Vfend należy zniszczyć. Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek. Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć. Można podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.

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

Wymagane objętości koncentratu Vfend 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu VFEND (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania:				
	dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-

90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Przygotowany koncentrat można rozcieńczać w:

9 mg/ml (0,9 %) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań

Roztwór mleczanu sodu do wlewów dożylnych.

5 % roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do wlewów dożylnych

5 % roztworze glukozy z 0,45 % roztworem chlorku sodu do wlewów dożylnych

5 % roztworze glukozy do wlewów dożylnych

5 % roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do wlewów dożylnych

0,45 % roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych

5 % roztworze glukozy i 0,9 % roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych

Zgodność produktu leczniczego Vfend z innymi roztworami, niż te wyżej wymienione lub w punkcie 6.2, nie jest określona.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9 NJ, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

EU/1/02/212/025

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA:

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 marca 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rozcieńczeniu proszku wodą, 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg worykonazolu.
Każda butelka zawiera 3 g worykonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każdy ml zawiesiny zawiera 0,54 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały lub zbliżony do białego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).

Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Vfend jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50 mg i 200 mg, i proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg.

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

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

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli:

	Dożylnie	Zawiesina doustna	
		Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg
Dawka nasycająca-schemat (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg (10 ml) co 12 godzin	200 mg (5 ml) co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg (5 ml) dwa razy na dobę	100 mg (2,5 ml) dwa razy na dobę

Dostosowanie dawkowania

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

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

Fenytoinę można podawać jednocześnie z worykonazolem, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkty 4.4 i 4.5.

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu. Jednakże, jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę; oraz w przypadku zwiększenia dawki podtrzymującej u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę, patrz punkt 4.4 i 4.5.

Efawirenz może być podawany jednocześnie z worykonazolem, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenu zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Zalecany schemat dawkowania jest następujący:

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

Uwaga: 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 terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc podana doustnie.

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

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

Dostosowanie dawki

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg).

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta, oraz być możliwie najkrótszy.

W celu prowadzenia długoterminowego leczenia, przekraczającego 6 miesięcy należy przeprowadzić ocenę korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości wyników testów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak monitorowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększenia tych wartości.

U pacjentów z miernie lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Vfend u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Vfend w postaci zawiesiny doustnej powinien być przyjmowany co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT,
 - kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca,
 - bradykardia zatokowa,
 - objawowe arytmie,
 - jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT.
- Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane, i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecana dawka dobową, na odstęp QT. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1).

Hepatotoksyczność

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

Monitorowanie czynności wątroby

Pacjenci w początkowym okresie terapii worykonazolem i pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Vfend, muszą być rutynowo monitorowani ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz stężenie bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym Vfend, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Reakcje niepożądane dotyczące widzenia

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

Reakcje niepożądane dotyczące czynności nerek

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

Monitorowanie czynności nerek

Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Monitorowanie czynności trzustki

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

Reakcje niepożądane dotyczące skóry

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vfend rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie produktem leczniczym Vfend powinno być przerwane.

Leczenie produktem leczniczym Vfend związane było także z występowaniem reakcji fototoksycznych oraz pseudoporfirii. Zaleca się zatem, aby pacjenci byli informowani o konieczności unikania intensywnej i długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne, oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym w trakcie leczenia produktem leczniczym Vfend. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja fototoksyczna oraz dodatkowe czynniki ryzyka, w tym immunosupresja, podczas długotrwałej terapii obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry. Lekarz powinien rozważyć konieczność ograniczania ekspozycji na Vfend (patrz punkty 4.2 i 5.1). W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej, po wielodyscyplinarnej konsultacji należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Vfend oraz skierować pacjenta do dermatologa.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vfend u pacjentów w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu doustnie.

Fenytoina (substrat dla CYP2P9 i silny induktor CYP450)

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

Efawirenz (induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4)

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

Ryfabutyna (induktor CYP450)

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

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4)

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

Ewerolimus (substrat CYP3A4 oraz P-gp)

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Krótko działające opioidy (substrat CYP3A4)

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

Długo działające opioidy (substrat CYP3A4)

Należy rozważyć redukcję dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon) podczas równoczesnego podawania z worykonazolem. Konieczne może być częste monitorowanie reakcji niepożądanych związanych z opioidami (patrz punkt 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Vfend w postaci zawiesiny doustnej zawiera sacharozę i nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi postaciami nietolerancji fruktozy, niedoboru sacharazy-izomaltazy czy złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Karbamazepina i długo działające barbiturany (np. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silne induktory CYP450]</i>	Mimo, że tego nie badano, karbamazepina i długo działające barbiturany zmniejszają w sposób istotny stężenie worykonazolu w osoczu.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Efawirenz (nienukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) <i>[induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4]</i> Duża dawka (400 mg QD)* Mała dawka (300 mg QD, stosowane jednocześnie z worykonazolem 400 mg BID)*	Efawirenz C_{max} ↑ 38% Efawirenz AUC_{τ} ↑ 44% Worykonazol C_{max} ↓ 61% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 77% W porównaniu do efawirenu 600 mg QD, Efawirenz C_{max} ↔ Efawirenz AUC_{τ} ↑ 17% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 23% Worykonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Dawka standardowa worykonazolu i dawka standardowa efawirenu (400 mg QD lub powyżej) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Worykonazol może być stosowany jednocześnie z efawirem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu jest zwiększona do 400 mg BID, a dawka efawirenu jest zmniejszona do 300 mg QD. Po zakończeniu leczenia worykonazolem dawka początkowa efawirenu powinna być przywrócona (patrz punkt 4.2).
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina i dihydroergotamina) <i>[substraty CYP3A4]</i>	Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu i prowadzić do zatrucia tymi lekami.	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ryfabutyna [silny induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg BID)*	Worykonazol C_{max} ↓ 69% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 78% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↓ 4% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 32% Ryfabutyna C_{max} ↑ 195% Ryfabutyna $AUC\tau$ ↑ 331% W porównaniu do worykonazolu 200 mg BID, Worykonazol C_{max} ↑ 104% Worykonazol $AUC\tau$ ↑ 87%	Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i worykonazolu, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Podtrzymująca dawka worykonazolu może zostać zwiększona do 5 mg/kg mc. dożylnie BID lub dawka doustna z 200 mg na 350 mg BID (100 mg do 200 mg BID u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów krwi oraz działań niepożądanych ryfabutyiny (np. zapalenie błony naczyniowej oka) podczas jednoczesnego podawania ryfabutyiny i worykonazolu.
Ryfampicyna (600 mg QD) [silny induktor CYP450]	Worykonazol C_{max} ↓ 93% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 96%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Rytonawir (inhibitor proteazy) [silny induktor CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4] Duża dawka (400 mg BID) Mała dawka (100 mg BID)*	Rytonawir C_{max} i $AUC\tau$ ↔ Worykonazol C_{max} ↓ 66% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 82% Rytonawir C_{max} ↓ 25% Rytonawir $AUC\tau$ ↓ 13% Worykonazol C_{max} ↓ 24% Worykonazol $AUC\tau$ ↓ 39%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i dużych dawek rytonawiru (400 mg lub powyżej BID) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i małych dawek rytonawiru (100 mg BID), chyba że stosunek korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Ziele dziurawca [induktor CYP450; induktor P- gp] 300 mg TID (jednoczesne stosowanie z worykonazolem 400 mg w pojedynczej dawce)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Worykonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

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

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwzakrzepowe Warfaryna (pojedyncza dawka 30 mg, stosowana jednocześnie z 300 mg BID worykonazolu) [substrat CYP2C9] Inne doustne leki przeciwzakrzepowe (fenprokumon, acenokumarol) [substraty CYP2C9 i CYP3A4]	Maksymalne wydłużenie czasu protrombinowego było 2-krotne Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego.	Zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego lub innych testów krzepnięcia, oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych.
Benzodiazepiny (np. midazolam, triazolam, aprazolam) [substraty CYP3A4]	Mimo, że tego klinicznie nie badano, worykonazol może zwiększać w osoczu stężenie benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 i prowadzić do wydłużonego działania nasennego.	Zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki benzodiazepin.

Produkt leczniczy [Mechanizm interakcji]	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki immunosupresyjne [substraty CYP3A4] Syrolimus (pojedyncza dawka 2 mg) Cyklosporyna (u stabilnych biorców przeszczepu nerki poddanych regularnej terapii cyklosporyną) Takrolimus (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Syrolimus C_{max} ↑ 6,6-krotnie Syrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krotnie Cyklosporyna C_{max} ↑ 13% Cyklosporyna AUC_{τ} ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	Jednoczesne stosowanie worykonazolu i syrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być ściśle monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.</u> U pacjentów leczonych takrolimusem, rozpoczynających terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i ściśle monitorowanie jego stężenia. Zwiększenie stężenia takrolimusu wiązano z jego nefrotoksycznością. <u>Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być ściśle monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.</u>
Długo działające opioidy [substrat CYP3A4] Oksykodon (pojedyncza dawka 10 mg)	Opublikowane wyniki niezależnych badań klinicznych. Oksykodon C_{max} ↑ 1,7-krotnie Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krotnie	Należy rozważyć zmniejszenie dawki oksykodonu oraz innych długo działających opioidów metabolizowanych przez CYP3A4 (np. hydrokodon). Zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.

Produkt leczniczy <i>[Mechanizm interakcji]</i>	Interakcje Zmiana wartości średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Metadon (32-100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktywny) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktywny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych oraz toksyczności związanej ze stosowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QT. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) <i>[substrat CYP2C9]</i> Ibuprofen (pojedyncza dawka 400 mg) Diklofenak (pojedyncza dawka 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Zaleca się częste monitorowanie reakcji niepożądanych i toksyczności związanej ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może być konieczne zmniejszenie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Worykonazol C_{max} ↑ 15% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 41% Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19, oraz powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu.	Nie zaleca się zmiany dawkowania worykonazolu. U pacjentów leczonych omeprazolem w dawce 40 mg lub większej, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę.
Doustne środki antykoncepcyjne* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretysteron / Etynyloestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etynyloestradiol C_{max} ↑ 36% Etynyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretysteron C_{max} ↑ 15% Noretysteron AUC_{τ} ↑ 53% Worykonazol C_{max} ↑ 14% Worykonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Zaleca się monitorowanie reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i worykonazolu.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vfend u kobiet w ciąży.

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Okres karmienia piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

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

Reakcje niepożądane zamieszczone w tabeli

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów, narządów i częstości występowania.

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

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

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, płamica
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, lęk, omamy
Rzadko	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillaina-Barrego, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie (patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosłuch, szum w uszach
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, opuchnięty język, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek,
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku

Według zbiorczych danych pochodzących z trzech badań biorównoważności, dotyczących proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zaburzenia smaku związane ze stosowaniem leku wystąpiły u 12 (14 %) pacjentów.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30 % pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

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

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka, w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasilona. Podczas leczenia produktem leczniczym Vfend rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapię produktem leczniczym Vfend powinna być przerwana.

Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4 % (200/1493 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 terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” -158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo iż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

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

4.9 Przedawkowanie

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

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensem 121 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu, kod ATC: J 02 AC 03 .

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkcie Doświadczenie kliniczne) została wykazana wobec szczepów *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

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

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

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

Stężenia graniczne

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

Aktywność worykonazolu wobec szczepów najczęściej powodujących występowanie infekcji u ludzi, takich jak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, zazwyczaj charakteryzuje się wartością MIC mniejszą niż 1 mg/L.

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

EUCAST stężenia graniczne

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

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

² W badaniach klinicznych, odpowiedź na worykonazol u pacjentów z infekcją *C. glabrata* była o 21 % mniejsza w porównaniu do odpowiedzi na lek u pacjentów z *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Zmniejszenie odpowiedzi nie było skorelowane ze zwiększeniem wartości MIC.

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

⁴ EUCAST nie określił dla worykonazolu stężenia granicznego niezależnego od rodzaju szczepu.

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53 % pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31 % pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: przeszczep przeciwko chorobom gospodarza w szczególności zakażeniom 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 miękkich, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

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

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

<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>

12 tygodni po ZT	104 (42 %)	51 (42 %)
------------------	------------	-----------

Cieężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

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

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

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

Fusarium spp.: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zatok a 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fusariozą i innymi współistniejącymi zakażeniami; u dwóch z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie. Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało leczenia przeciwgrzybiczego lub była oporna na wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą.

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57/61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol z powodu istniejących okoliczności losowych, wymagających podania leku. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi, niedokrwistość aplastyczna (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43/61; 70 %).

Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

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

Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Wykazano biorównoważność pomiędzy tabletką 200 mg i zawiesiną doustną 40 mg/ml w dawce 200 mg. Jeśli kolejne dawki worykonazolu w postaci zawiesiny doustnej podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 58 % i 37 %. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to C_{max} i AUC_{τ} są zmniejszone odpowiednio o 34 % i 24 %. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 %. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

Biotransformacja

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

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

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

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

Wydalanie

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Płeć

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży została ustalona na podstawie danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacji u 112 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności i 26 osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 < 17 lat z niedoborem odporności. Podczas 3 badań farmakokinetycznych dzieci i młodzieży, oceniano wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc., 7 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki doustne (stosując proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. oraz 200 mg dwa razy na dobę. W trakcie 1 badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u młodzieży oceniano dożylną dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. podawaną dwa razy na dobę w pierwszym dniu i następnie podawaną dawkę dożylną 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz doustną w postaci tabletek 300 mg dwa razy na dobę. U dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych zaobserwowano większy stopień zmienności osobniczych.

Porównanie danych farmakokinetycznych populacji dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych

wykazało, że przewidywana całkowita ekspozycja (AUC_{τ}) u dzieci uzyskiwana w następstwie podania dożylniej dawki nasycającej 9 mg/kg mc. była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po podaniu dożylniej dawki nasycającej 6 mg/kg mc. Przewidywana ekspozycja całkowita u dzieci po podaniu dożylnym dawek podtrzymujących 4 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dożylnym podaniu odpowiednio dawek 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Oczekiwana ekspozycja całkowita u dzieci w następstwie zastosowania doustnej dawki podtrzymującej 9 mg/kg mc. (maksymalnie 350 mg) dwa razy na dobę była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych w następstwie podania doustnego 200 mg dwa razy na dobę. Dawka 8 mg/kg mc. worykonazolu podana dożylnie zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym jakie uzyskiwano u

ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocję. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Guma ksantanowa
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu benzoatan (E211)
Naturalny zapach pomarańczowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkt 6.6.

6.3 Okres trwałości

2 lata
Przygotowana zawiesina: 14 dni.
Przygotowana zawiesina: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C, nie chłodzić, nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce).
Warunki przechowywania po rozpuszczeniu patrz punkt 6.3.
Lek przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml butelka z polietylenu (HDPE) o wysokiej gęstości (z polipropylenową zakrętką chroniącą przed dziećmi) zawiera 45 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Plastikowa miarka (do odmierzenia 23 ml), 5 ml strzykawka i dozownik do butelki.

6.6 Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
Niezużyta zawiesina doustna powinna być zniszczona po 14 dniach od rozpuszczenia.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia:

1. Uderzyć butelkę, aby proszek zsunął się na jej dno.
2. Odmierzyć 23 ml wody, przez napełnienie plastikowej miarki do oznaczonej linii. Dodać wodę do

- butelki. Używając miarki odmierzyć kolejne 23 ml wody i dodać do butelki.
3. Mocno wstrząsać zamkniętą butelką przez około 1 min.
 4. Zdjąć zakrętkę, wcisnąć dozownik do szyjki butelki.
 5. Zdjąć zatyczkę dozownika.
 6. Zapisać datę rozpuszczenia proszku na naklejce butelki (okres ważności rozpuszczonej zawiesiny wynosi 14 dni).

Po rozpuszczeniu objętość zawiesiny wynosi 75 ml, co zapewnia użyteczną objętość 70 ml.

Instrukcje dotyczące stosowania:

Przed każdym użyciem wstrząsać zamkniętą butelką z rozpuszczoną zawiesiną przez około 10 sekund.

Po rozpuszczeniu Vfend zawiesina doustna powinna być podawana jedynie przy użyciu strzykawki dołączonej do opakowania. Bardziej szczegółowe informacje pacjent znajdzie w ulotce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/026

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 marca 2002

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str.35
D-89257 Illertissen
Niemcy

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Pfizer PGM
Zone Industrielle
29 Route des Industries
37530 Poce-Sur-Cisse
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać w cyklu rocznym, do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton (blistry) dla tabletek powlekanych 50 mg –2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 50 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Opakowanie zabezpieczone.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/001 2 tabletki powlekane
EU/I/02/212/002 10 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/003 14 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/004 20 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/005 28 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/006 30 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/007 50 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/008 56 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/009 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

VFEND 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
Blister tabletki powlekane 50 mg – (wszystkie opakowania)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Ltd. (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton (butelka) oraz etykieta (butelka) dla tabletek powlekanych 50 mg – 2, 30, 100 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 50 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 50 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/010 2 tabletki powlekane
EU/I/02/212/011 30 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/012 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

VFEND 50 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Karton (blistry) dla tabletek powlekanych 200 mg – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VFEND 200 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Opakowanie zabezpieczone.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/013 2 tabletki powlekane
EU/I/02/212/014 10 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/015 14 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/016 20 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/017 28 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/018 30 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/019 50 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/020 56 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/021 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

VFEND 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister tabletki powlekane 200 mg – (wszystkie opakowania)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Ltd (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton (butelka) i etykieta (butelka) dla tabletek powlekanych 200 mg – 2, 30, 100 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg tabletki powlekane
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 200 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/022 2 tabletki powlekane
EU/I/02/212/023 30 tabletek powlekanych
EU/I/02/212/024 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

VFEND 200 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu
Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg worykonazolu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed zastosowaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć.
Wyłącznie do stosowania dożylnego.
Lek nie jest przeznaczony do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

Fiolka jednorazowego użycia.
Wstrzykiwać z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc. na godzinę.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po rozpuszczeniu przechowywać do 24 godzin w temp. 2°C - 8°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Naklejka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Worykonazol

Wyłącznie do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy rozpuścić i rozcieńczyć – patrz ulotka.

Podawać w infuzji dożylniej z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc. na godzinę.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg (10 mg/ml)

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sacharozę – więcej informacji znajduje się w ulotce..

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
1 butelka 45 g
Plastikowa miarka (do odmierzania 23 ml), 5 ml strzykawka doustna i dozownik do butelki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rozpuszczeniu.
Przed użyciem wstrząsać butelką przez około 10 sekund.
Do odmierzenia właściwej dawki stosować strzykawkę dołączoną do opakowania.

Instrukcje dotyczące rozpuszczania:
Uderzyć butelkę, aby proszek zsunął się na jej dno
Dodać 46 ml wody i mocno wstrząsać przez około 1 minutę

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Nie użytą część zawiesiny należy zniszczyć 14 dni po rozpuszczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: przed rozpuszczeniem przechowywać w lodówce .

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie chłodzić, nie zamrażać.

Lek przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

VFEND 40 mg/ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

VFEND 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Worykonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sacharozę – więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
45 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne po rozpuszczeniu.

Przed użyciem wstrząsać butelką przez około 10 sekund.

Do odmierzenia właściwej dawki stosować strzykawkę dołączoną do opakowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Nieużyta część zawiesiny należy zniszczyć 14 dni po rozpuszczeniu.

Termin ważności rozpuszczonej zawiesiny wynosi:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: przed rozpuszczeniem przechowywać w lodówce.

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie chłodzić, nie zamrażać.

Lek przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/I/02/212/026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

[zaakceptowano uzasadnienie o nie umieszczaniu Braille]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vfend 50 mg tabletki powlekane Vfend 200 mg tabletki powlekane Worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend
3. Jak stosować lek Vfend
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vfend
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje

Vfend zawiera substancję czynną worykonazol. Vfend jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozą (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemią (inny rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* opornymi na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

Vfend jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Ten produkt należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend

Kiedy nie stosować leku Vfend

W przypadku znanej nadwrażliwości na worykonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku (wymienione w punkcie 6).

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich obecnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku Vfend jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),
- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- zieleń dziurawca (preparat ziołowy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vfend należy poinformować lekarza o:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- o chorobie wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Vfend. Lekarz powinien także podczas stosowania leku Vfend monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- w przypadku rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QT”.

Należy unikać ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV).

W czasie terapii lekiem Vfend:

- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze.
- lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Vfend nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Inne leki i Vfend

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem Vfend mogą zmieniać jego działanie, jak również Vfend może wpływać na działanie innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem Vfend:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Vfend (jeżeli jednak będzie to konieczne należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku Vfend, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku Vfend, w celu upewnienia się, czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika, np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd (stosowane w cukrzycy),
- statyny, np. atorwastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny, np. midazolam, triazolam (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek Vfend stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*), np. winkrystyna i winblastyna (stosowane w onkologii),
- indynawir i inne inhibitory proteaz HIV (stosowane w leczeniu HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, np. efawirenz, delawirdyna, newirapina (stosowane w leczeniu HIV), (niektórych dawek efawirenu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem Vfend),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanył, fentanył i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanył (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy, takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ibuprofen, diklofenak (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Vfend w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem Vfend kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem Vfend, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Nie wolno stosować leku Vfend podczas karmienia piersią. Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem jakiegokolwiek leku podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Vfend może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi jakichkolwiek urządzeń. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

Vfend zawiera laktozę

Jeżeli u pacjenta wcześniej stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy przed przyjęciem leku Vfend skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Vfend

Lek Vfend należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Tabletki	
	Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	200 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę dobową do 300 mg dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Tabletki	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	Leczenie zostanie rozpoczęte jako infuzja dożylna	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	9 mg/kg dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)	200 mg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

Dziecku można podawać tabletki, jeżeli jest w stanie je przełknąć.

Tabletki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku, połykając je w całości i popijając wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vfend

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecona (lub jeśli ktokolwiek inny przyjmie tabletki) należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie po leku Vfend. W wyniku zastosowania większej niż zalecana dawka leku Vfend, może wystąpić nietolerancja na światło.

Pominięcie zastosowania leku Vfend

Należy pamiętać o regularnym przyjmowaniu leku o tej samej porze dnia. W razie nieprzyjęcia jednej dawki, należy przyjąć następną dawkę o właściwej dla niej porze. Nie należy podwajać kolejnej

dawki.

Przerwanie stosowania leku Vfend

Wykazano, że regularne przyjmowanie leku Vfend o ustalonej porze może znacząco wpływać na jego skuteczność. Nie należy samodzielnie przerywać leczenia, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Ważne jest właściwe stosowanie leku, jak opisano powyżej.

O tym, jak długo należy przyjmować lek Vfend, zadecyduje lekarz. Nie należy przerywać leczenia za wcześnie, gdyż wiąże się to z ryzykiem niewyleczenia zakażenia. Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się skutków jej przerwania.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane, w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Vfend i skontaktować się z lekarzem.

- Wysypka
- Żółtaczka; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zaburzenia widzenia
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- Objawy grypopodobne, zapalenie zatok, dreszcze, osłabienie
- Niedokrwistość
- Mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi, mała liczba niektórych rodzajów białych krwinek lub wszystkich rodzajów komórek krwi, czerwone lub fioletowe przebarwienia skóry, które mogą być spowodowane przez małą liczbę płytek, inne zmiany komórek krwi
- Niepokój, depresja, mrowienie, uczucie splątania, zawroty głowy, pobudzenie, drżenia, omamy i inne objawy nerwowe
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie płynu w płucach
- Małe stężenie cukru i małe stężenie potasu we krwi
- Żółtaczka, zaczerwienienie skóry
- Obrzęk ust i twarzy
- Reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym rozlana wysypka pęcherzykowa i łuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło i słońce

- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach krwi dotyczące czynności nerek
- Zmiany w badaniach krwi dotyczących czynności wątroby
- Zakażenia przewodu pokarmowego

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne)
- Zwiększenie liczby jednego z rodzajów krwinek białych, które są związane z reakcją alergiczną, zaburzenia krzepliwości krwi
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Zaburzenia czynności nadnerczy
- Zaburzenia koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, zapalenie oczu i powiek, mimowolny ruch gałek ocznych
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaparcia, zapalenie jelita cienkiego, niestrawność, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej
- Zapalenie dziąseł
- Obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Bóle stawów
- Zapalenie nerek, białkomocz
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zmiany chemiczne we krwi
- Wysypka, mogąca prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry
- Swędzenie lub zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie skóry i podrażnienie

Rzadkie działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

- Bezsensowność
- Niedosłuch, dzwonięcie w uszach
- Zaburzenia smaku
- Wzmoczone napięcie mięśniowe, osłabienie mięśni spowodowane nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, drgawki, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie oraz uczucie pieczenia rąk i stóp
- Ciężka, przewlekła lub krwawa biegunka związana z bólem brzucha lub gorączką
- Nadczynność lub niedoczynność gruczołu tarczycy
- Uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące upośledzeniem widzenia, krwawieniem z oczu, nieprawidłowym ruchem oczu, zmętnieniem rogówki
- Uszkodzenie nerek
- Nieprawidłowy rytm serca, w tym zbyt szybki lub zbyt wolny rytm serca
- Zakażenie limfy, utrata przytomności spowodowana niewydolnością wątroby

W związku ze znanym wpływem leku Vfend na wątrobę i nerki czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także poinformować lekarza o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Vfend

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vfend

- Substancją czynną jest worykonazol. Każda tabletka zawiera 50 mg worykonazolu (Vfend 50 mg, tabletki powlekane) lub 200 mg worykonazolu (Vfend 200 mg, tabletki powlekane).
- Pozostałe składniki: laktoza jednowodna, skrobia żelowana, kroscarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian, stanowiące rdzeń tabletki oraz hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, trójoctan glicerolu, które stanowią otoczkę tabletki.

Jak wygląda lek Vfend i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Vfend 50 mg są białe lub prawie białe, okrągłe z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR50” na drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane Vfend 200 mg są białe lub prawie białe, okrągłe z wytłoczonym logo „Pfizer” na jednej stronie i „VOR200” na drugiej stronie tabletki.

Vfend 50 mg tabletki powlekane i Vfend 200 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str.35
D-89257 Illertissen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS Tlf:

+45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti
filiaal

Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

Filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vfend 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend
3. Jak stosować lek Vfend
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vfend
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje

Vfend zawiera substancję czynną worykonazol. Vfend jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozą (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemią (inny rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* opornymi na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

Vfend jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Ten produkt należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend

Kiedy nie stosować leku Vfend:

W przypadku znanej nadwrażliwości na worykonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku (wymienione w punkcie 6).

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich obecnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku Vfend jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),
- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- ziołem dziurawca (preparat ziołowy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vfend należy poinformować lekarza o:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- o chorobie wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Vfend. Lekarz powinien także podczas stosowania leku Vfend monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- w przypadku rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QT”.

Należy unikać ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV).

W czasie terapii lekiem Vfend:

- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze.
- lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Vfend nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Inne leki i Vfend

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem Vfend mogą zmieniać jego działanie, jak również Vfend może wpływać na działanie innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem Vfend:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Vfend (jeżeli jednak będzie to konieczne należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.
- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku Vfend, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku Vfend, w celu upewnienia się czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika, np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd (stosowane w cukrzycy),
- statyny, np. atorwastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny, np. midazolam, triazolam (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek Vfend stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*), np. winkrystyna i winblastyna (stosowane w onkologii),
- indynawir i inne inhibitory proteaz HIV (stosowane w leczeniu HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, np. efawirenz, delawirdyna, newirapina (stosowane w leczeniu HIV), (niektórych dawek efawirenu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem Vfend),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanył, fentanyl i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanył (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ibuprofen, diklofenak (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Vfend w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem Vfend kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem Vfend, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Nie wolno stosować leku Vfend podczas karmienia piersią. Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem jakiegokolwiek leku podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vfend może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi jakichkolwiek urządzeń. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

Vfend zawiera sól

Każda fiolka leku Vfend zawiera 217,6 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent jest na diecie niskosodowej.

3. Jak stosować lek Vfend

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Lekarz może zmienić zalecaną dawkę w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (dotyczy też pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Dożylne
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zmniejszyć dawkę do 3 mg/kg m.c. dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Dożylne	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin	6 mg/kg mc. co 12 godzin w ciągu pierwszych 24 godzin
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg dwa razy na dobę	4 mg/kg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

Vfend, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, zostanie przygotowany przez pielęgniarkę lub farmaceutę (patrz informacje podane na końcu ulotki).

Lek będzie podawany w infuzji dożylnej z maksymalną prędkością 3 mg/kg mc. na godzinę przez 1 do 3 godzin.

Pominięcie zastosowania leku Vfend

W związku z tym, że lek będzie podawany pod ścisłą kontrolą medyczną, pominięcie dawki wydaje się mało prawdopodobne. Jednak w razie podejrzenia pominięcia dawki leku, należy zawsze poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Przerwanie stosowania leku Vfend

O tym, jak długo będzie podawany lek Vfend decyduje lekarz; jednak leczenie lekiem Vfend proszek do sporządzania roztworu do infuzji nie powinno być dłuższe niż 6 miesięcy.

Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby. W przypadku poprawy klinicznej droga podania leku Vfend może być zmieniona z dożylną na doustną.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się żadnych skutków.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Vfend i skontaktować się z lekarzem

- Wysypka
- Żółtaczka; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zaburzenia widzenia
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- Objawy grypopodobne, zapalenie zatok, dreszcze, osłabienie
- Niedokrwistość
- Mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi, mała liczba niektórych rodzajów białych krwinek lub wszystkich rodzajów komórek krwi, czerwone lub fioletowe przebarwienia skóry, które mogą być spowodowane przez małą liczbę płytek, inne zmiany komórek krwi
- Małe stężenie cukru i małe stężenie potasu we krwi
- Niepokój, depresja, mrowienie, uczucie splątania, zawroty głowy, pobudzenie, drżenia, omamy i inne objawy nerwowe
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie płynu w płucach
- Żółtaczka, zaczerwienienie skóry
- Obrzęk ust i twarzy
- Reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym rozlana wysypka pęcherzykowa i łuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło i słońce
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach krwi dotyczące czynności nerek
- Zapalenie w miejscu wkłucia
- Zmiany w badaniach krwi dotyczących czynności wątroby

- Zakażenia przewodu pokarmowego

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne)
- Zwiększenie liczby jednego z rodzajów krwinek białych, które są związane z reakcją alergiczną, zaburzenia krzepliwości krwi
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Zaburzenia czynności nadnerczy
- Zaburzenia koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, zapalenie oczu i powiek, mimowolny ruch gałek ocznych
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaparcia, zapalenie jelita cienkiego, niestrawność, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej
- Zapalenie dziąseł
- Obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Bóle stawów
- Zapalenie nerek, białkomocz
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zmiany chemiczne we krwi
- Wysypka, mogąca prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry
- Swędzenie lub zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie skóry i podrażnienie

Rzadkie działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

- Bezsennność
- Niedosłuch, dzwonienie w uszach
- Zaburzenia smaku
- Wzmoczone napięcie mięśniowe, osłabienie mięśni spowodowane nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, drgawki, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie oraz uczucie pieczenia rąk i stóp
- Senność w czasie infuzji
- Ciężka, przewlekła lub krwawa biegunka związana z bólem brzucha lub gorączką
- Nadczynność lub niedoczynność gruczołu tarczycy
- Uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące upośledzeniem widzenia, krwawieniem z oczu, nieprawidłowym ruchem oczu, zmętnieniem rogówki
- Uszkodzenie nerek
- Nieprawidłowy rytm serca, w tym zbyt szybki lub zbyt wolny rytm serca
- Zakażenie limfy, utrata przytomności spowodowana niewydolnością wątroby

Podczas podawania leku Vfend we wlewie niezbyt często dochodziło do występowania objawów niepożądanych (uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, przyspieszenie czynności serca oraz uczucie braku tchu). W razie wystąpienia tych objawów lekarz może zdecydować o przerwaniu podawania leku.

W związku ze znanym wpływem leku Vfend na wątrobę i nerki czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także poinformować lekarza o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane

niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Vfend

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Rozpuszczony lek Vfend powinien być użyty natychmiast, ale jeśli istnieje taka konieczność może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temp. 2°C - 8°C (lodówka).

Przygotowany koncentrat należy rozcieńczać zgodnym roztworem do wlewów, zawsze bezpośrednio przed podaniem (patrz: Informacje podane na końcu ulotki).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vfend:

- Substancją czynną leku jest worykonazol.
- Pozostałe składniki to: sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny.

Każda fiolka zawiera 200 mg worykonazolu, po rozpuszczeniu 10 mg/ml zgodnie z zaleceniami przez farmaceutę szpitalnego lub pielęgniarkę (patrz: informacje podane na końcu ulotki).

Jak wygląda lek Vfend i co zawiera opakowanie:

Vfend jest dostępny w szklanych fiolkach jednorazowego użytku, w postaci proszku do sporządzania roztworów do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS Tlf:

Nederland

Pfizer bv

+45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

Filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Informacje dotyczące rozpuszczenia (przygotowania koncentratu) i rozcieńczenia:

Przed podaniem leku Vfend należy najpierw przygotować koncentrat, a następnie sporządzić z niego roztwór do infuzji.

- Vfend proszek do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań lub 19 ml 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań, w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu, zawierającego 10 mg/ml worykonazolu.
- Fiolkę leku Vfend należy zniszczyć, jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika nie został on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie.
- Aby zapewnić dokładne odmierzenie objętości (19 ml) wody do wstrzykiwań lub 19 mg 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek.
- W celu otrzymania roztworu do infuzji zawierającego 0,5 mg/ml do 5 mg/ml worykonazolu, wymaganą objętość przygotowanego koncentratu należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do wlewów (patrz poniżej).
- Roztwór ten przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy zniszczyć. Nie wolno stosować nieklarownych roztworów z obecnością jakichkolwiek zmętnień i (lub) cząstek stałych.
- Roztwór nie jest przeznaczony do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).
- Informacje dotyczące sposobu przechowywania zawarte są w punkcie 5 „Jak przechowywać lek Vfend”.

Wymagane objętości koncentratu Vfend 10 mg/ml

Masa ciała (kg)	Objętość koncentratu VFEND (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania:				
	dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 8 mg/kg mc. (liczba fiolek)	dawki 9 mg/kg mc. (liczba fiolek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Vfend jest niekonserwowanym, jałowym liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego użycia. Dlatego też, z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany koncentrat powinien być użyty natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania

przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania koncentratu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C, o ile rozpuszczenia dokonano w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Zgodne roztwory do sporządzania roztworu do infuzji:

Koncentrat można rozcieńczać w:

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

Zgodność produktu leczniczego VFEND z innymi roztworami, niż wyżej wymienione (lub zamieszczone w punkcie „Niezgodności” poniżej), nie jest określona.

Niezgodności:

Leku Vfend nie można podawać łącznie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny, dotyczy to także żywienia pozajelitowego (np. Aminofusin 10 % Plus).

Z lekiem Vfend nie należy stosować jednocześnie preparatów krwi.

Podawanie wlewów dożylnych do żywienia pozajelitowego może odbywać się jednocześnie z worykonazolem, ale nie przez ten sam dostęp dożylny lub kaniulę.

Nie można stosować 4,2 % roztworu wodorowęglanu sodu do wlewów dożylnych do rozcieńczania leku Vfend.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vfend 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Worykonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend
3. Jak stosować lek Vfend
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vfend
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vfend i w jakim celu się go stosuje

Vfend zawiera substancję czynną worykonazol. Vfend jest lekiem przeciwgrzybiczym. Działa on zabijając grzyby wywołujące zakażenia lub hamując ich wzrost.

Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorośli i dzieci w wieku powyżej 2 lat) z:

- inwazyjną aspergilozą (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemią (inny rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (pacjenci niemający zmniejszonej liczby białych krwinek),
- ciężkimi, inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* opornymi na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

Vfend jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Ten produkt należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vfend

Kiedy nie stosować leku Vfend:

W przypadku znanej nadwrażliwości na worykonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku (wymienione w punkcie 6).

Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich obecnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty lub lekach roślinnych.

Nie wolno przyjmować leku Vfend jednocześnie z:

- terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii),

- astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii),
- cyzaprydem (stosowanym w zaburzeniach żołądkowych),
- pimozydem (stosowanym w psychiatrii),
- chinidyną (stosowaną w zaburzeniach rytmu serca),
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu gruźlicy),
- karbamazepiną (stosowaną w leczeniu padaczki),
- fenobarbitem (stosowanym w bezsenności i leczeniu padaczki),
- alkaloidami sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, stosowanymi w migrenie),
- syrolimusem (stosowanym w transplantologii),
- rytonawirem (stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 400 mg i większych dwa razy na dobę,
- zieleń dziurawca (preparat ziołowy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vfend należy poinformować lekarza o:

- stwierdzonej nadwrażliwości na inne azole.
- o chorobie wątroby, również gdy wystąpiła w przeszłości. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Vfend. Lekarz powinien także podczas stosowania leku Vfend monitorować czynność wątroby pacjenta, zlecając wykonanie odpowiednich badań krwi.
- w przypadku rozpoznania kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca, wolnej częstości czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QT”.

Należy unikać ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed ekspozycją na światło słoneczne oraz stosowanie preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem słonecznym (UV), gdyż mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV).

W czasie terapii lekiem Vfend:

- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi wysypka skórna o ciężkim przebiegu lub pęcherze.
- lekarz powinien regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek pacjenta za pomocą badań krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Vfend nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Inne leki i Vfend

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem Vfend mogą zmieniać jego działanie, jak również Vfend może wpływać na działanie innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu niżej podanego leku, ponieważ w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z lekiem Vfend:

- Rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV) w dawkach 100 mg dwa razy na dobę.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ o ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Vfend (jeżeli jednak będzie to konieczne należy dostosować dawki worykonazolu):

- Ryfabutyna (stosowana w leczeniu gruźlicy). Jeśli pacjent jest leczony ryfabutyną, należy monitorować parametry krwi oraz działania niepożądane ryfabutyny.

- Fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki). Jeśli pacjent jest leczony fenytoiną w trakcie stosowania leku Vfend, należy monitorować jej stężenie we krwi, oraz rozważyć dostosowanie dawkowania.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie lub monitorowanie dawkowania tych leków i (lub) leku Vfend, w celu upewnienia się czy nadal działają:

- warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe (np. fenprokumon, acenokumarol; stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi),
- cyklosporyna (stosowana po przeszczepieniu narządu),
- takrolimus (stosowany po przeszczepieniu narządu),
- pochodne sulfonilomocznika, np. tolbutamid, glipizyd i gliburyd (stosowane w cukrzycy),
- statyny, np. atorwastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu),
- benzodiazepiny, np. midazolam, triazolam (stosowane w ciężkiej bezsenności i stresie),
- omeprazol (stosowany w leczeniu wrzodów),
- doustne środki antykoncepcyjne (jeśli lek Vfend stosowany jest jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: nudności, zaburzenia miesiączkowania),
- alkaloidy barwinka (*Vinca*), np. winkrystyna i winblastyna (stosowane w onkologii),
- indynawir i inne inhibitory proteaz HIV (stosowane w leczeniu HIV),
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, np. efawirenz, delawirdyna, newirapina (stosowane w leczeniu HIV), (niektórych dawek efawirenu NIE wolno stosować jednocześnie z lekiem Vfend),
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnienia od heroiny),
- alfentanyl, fentanyl i inne krótko działające opioidy, takie jak sulfentanyl (leki przeciwbólowe stosowane podczas zabiegów chirurgicznych),
- oksykodon oraz inne długo działające opioidy takie jak hydrokodon (stosowane w umiarkowanym lub silnym bólu),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ibuprofen, diklofenak (stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych),
- flukonazol (stosowany w zakażeniach grzybiczych),
- ewerolimus (stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepach).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Vfend w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Podczas leczenia lekiem Vfend kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie terapii lekiem Vfend, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Nie wolno stosować leku Vfend podczas karmienia piersią. Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem jakiegokolwiek leku podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vfend może wywoływać zaburzenia widzenia oraz nieprawidłową reakcję na światło. W takich przypadkach należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi jakiegokolwiek urządzeń. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia takich zaburzeń.

Vfend zawiera sacharozę

1 ml zawiesiny Vfend zawiera 0,54 g sacharozy. Jeżeli u pacjenta wcześniej stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku Vfend należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Vfend

Lek Vfend należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz decyduje o dawce leku na podstawie masy ciała i rodzaju zakażenia.

Zwykle zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Zawiesina doustna	
	Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	400 mg (10 ml) co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	200 mg (5 ml) co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	200 mg (5 ml) dwa razy na dobę	100 mg (2,5 ml) dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę dobową do 300 mg dwa razy na dobę.

W przypadku stwierdzenia łagodnej lub umiarkowanej marskości wątroby, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zwykle zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli:

	Zawiesina doustna	
	Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała poniżej 50 kg	Młodzież w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała powyżej 50 kg oraz młodzież w wieku powyżej 14 lat
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	Leczenie zostanie rozpoczęte jako infuzja dożylna	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	9 mg/kg dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)	200 mg dwa razy na dobę

W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę dobową.

Zawiesinę należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

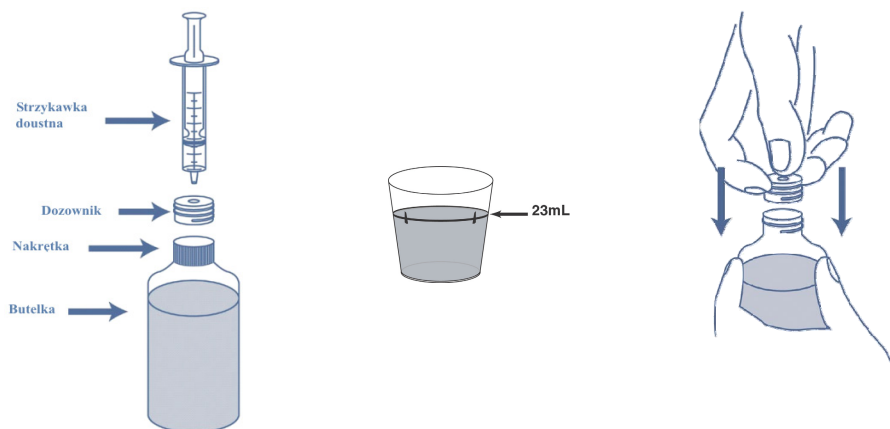
Zawiesiny Vfend nie należy mieszać z innymi lekami. Zawiesiny nie należy dodatkowo rozcieńczać wodą lub innymi substancjami.

Instrukcje dotyczące sporządzania zawiesiny:

Zaleca się, aby farmaceuta przygotował zawiesinę leku Vfend przed jej pierwszym wydaniem. Zawiesina Vfend jest przygotowana, jeśli występuje w postaci płynnej. Jeśli zaś występuje w postaci suchego proszku, należy sporządzić zawiesinę doustną zgodnie z poniższymi instrukcjami:

1. Uderzyć butelkę, aby proszek zsunął się na jej dno.

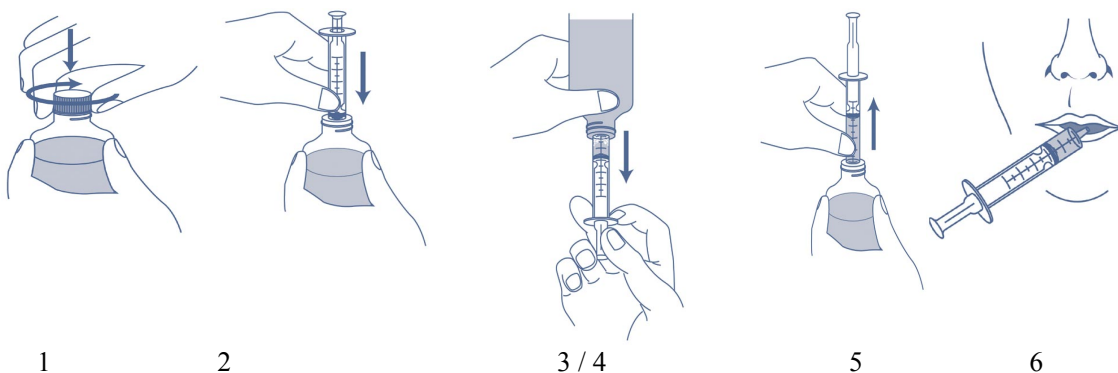
2. Zdjąć zakrętkę.
3. Odmierzyć 23 ml wody, przez napełnienie plastikowej miarki (dołączonej do opakowania) do oznaczonej linii. Dodać wodę do butelki. Używając miarki odmierzyć kolejne 23 ml wody i dodać do butelki. Należy zawsze dodać w sumie 46 ml (2 x 23 ml) wody bez względu na przyjmowaną dawkę.
4. Nałożyć zakrętkę i mocno wstrząsać butelką przez około 1 min.
5. Zdjąć zakrętkę, wcisnąć dozownik do szyjki butelki (jak na rysunku poniżej). Dozownik ułatwia napełnianie strzykawki doustnej lekiem z butelki. Nałożyć zakrętkę.
6. Zapisać termin ważności przygotowanej zawiesiny na naklejce butelki (termin ważności przygotowanej zawiesiny wynosi 14 dni). Po upływie tego terminu nieużyta zawiesinę należy zniszczyć.



Instrukcje dotyczące stosowania:

Farmaceuta powinien poinformować Państwa w jaki sposób odmierzać dawkę leku za pomocą strzykawki doustnej wielokrotnego użycia, dołączonej do opakowania. Przed użyciem leku Vfend w postaci zawiesiny należy zapoznać się z poniższymi instrukcjami.

1. Przed każdym użyciem wstrząsnąć zamkniętą butelką z rozpuszczoną zawiesiną przez około 10 sekund. Zdjąć zakrętkę.
2. Przy ustawieniu butelki w pozycji pionowej na płaskiej powierzchni włożyć koniec strzykawki do dozownika.
3. Przekręcić butelkę dnem do góry, trzymając koniec strzykawki w dozowniku. Powoli pociągnąć tłok strzykawki do podziałki wyznaczającej zaleconą dawkę. W celu dokładnego odmierzenia dawki górna krawędź czarnego pierścienia powinna dopasować się do linii podziałki na strzykawce doustnej.
4. Jeśli pojawią się duże bąbelki, powoli wcisnąć tłok z powrotem do strzykawki. Spowoduje to powrót leku do butelki. Powtórzyć czynności z punktu 3.
5. Przekręcić butelkę z powrotem do pozycji pionowej, przytrzymując koniec strzykawki w dozowniku. Wyjąć strzykawkę z butelki.
6. Włożyć końcówkę strzykawki do ust. Skierować strzykawkę w stronę wewnętrznej powierzchni policzka. POWOLI wcisnąć tłok strzykawki. Nie wstrzykiwać leku szybko. Jeśli lek podawany jest dziecku należy upewnić się, że dziecko siedzi lub jest trzymane w pozycji pionowej przed podaniem leku.
7. Nałożyć zakrętkę na butelkę pozostawiając dozownik na miejscu. Umyć strzykawkę doustną według przedstawionej poniżej instrukcji.



Czyszczenie i przechowywanie strzykawki:

1. Strzykawkę należy umyć po każdym użyciu. Wyciągnąć tłok strzykawki i umyć obie części w ciepłej wodzie z mydłem. Następnie spłukać wodą.
2. Wysuszyć obydwie części. Włożyć tłok z powrotem do strzykawki. Przechowywać w czystym, bezpiecznym miejscu razem z lekiem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Vfend

W razie przyjęcia większej ilości zawiesiny niż zalecona (lub jeśli ktokolwiek inny przyjmie zawiesinę) należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą butelkę po leku Vfend. W wyniku zastosowania większej niż zalecana dawka leku Vfend, może wystąpić nietolerancja na światło.

Pominięcie zastosowania leku Vfend

Należy pamiętać o regularnym przyjmowaniu zawiesiny o tej samej porze dnia. W razie nieprzyjęcia jednej dawki, należy przyjąć następną dawkę o właściwej dla niej porze. Nie należy podwajać kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vfend

Wykazano, że regularne przyjmowanie leku Vfend o ustalonej porze może znacząco wpływać na jego skuteczność. Nie należy samodzielnie przerywać leczenia, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Ważne jest właściwe stosowanie leku, jak opisano powyżej.

O tym, jak długo należy przyjmować lek Vfend, zdecyduje lekarz. Nie należy przerywać leczenia za wcześnie, gdyż wiąże się to z ryzykiem niewyleczenia zakażenia. Pacjenci z obniżoną odpornością lub ciężkimi zakażeniami mogą wymagać przewlekłego leczenia w celu zapobiegania nawrotom choroby.

Jeśli o przerwaniu terapii zdecyduje lekarz, nie należy obawiać się skutków jej przerwania.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może wywołać działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli występują działania niepożądane, w większości są o małym nasileniu i przemijające. Niemniej jednak niektóre z nich mogą być poważne i mogą wymagać interwencji lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Vfend i skontaktować się z lekarzem

- Wysypka
- Żółtaczka; zmiany wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- Zapalenie trzustki

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zaburzenia widzenia
- Gorączka
- Wysypka
- Nudności, wymioty, biegunka
- Ból głowy
- Obrzęk obwodowy
- Bóle brzucha

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- Objawy grypopodobne, zapalenie zatok, dreszcze, osłabienie
- Niedokrwistość
- Mała liczba komórek krwi nazywanych płytkami, które pomagają w krzepnięciu krwi, mała liczba niektórych rodzajów białych krwinek lub wszystkich rodzajów komórek krwi, czerwone lub fioletowe przebarwienia skóry, które mogą być powodowane przez małą liczbę płytek, inne zmiany komórek krwi
- Małe stężenie cukru i małe stężenie potasu we krwi
- Niepokój, depresja, mrowienie, uczucie splątania, zawroty głowy, pobudzenie, drżenia, omamy i inne objawy nerwowe
- Niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (które może być związane z tworzeniem się zakrzepów)
- Trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie płynu w płucach
- Żółtaczka, zaczerwienienie skóry
- Obrzęk ust i twarzy
- Reakcje alergiczne (czasami ciężkie), w tym rozlana wysypka pęcherzykowa i łuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło i słońce
- Swędzenie
- Łysienie
- Ból pleców
- Niewydolność nerek, krew w moczu, zmiany w badaniach krwi dotyczące czynności nerek
- Zmiany w badaniach krwi dotyczących czynności wątroby
- Zakażenia przewodu pokarmowego

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- Powiększenie węzłów chłonnych (czasami bolesne)
- Zwiększenie liczby jednego z rodzajów krwinek białych, które są związane z reakcją alergiczną, zaburzenia krzepliwości krwi
- Zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie bicie serca, bardzo wolne bicie serca, omdlenia
- Zaburzenia czynności nadnerczy
- Zaburzenia koordynacji
- Obrzęk mózgu
- Podwójne widzenie, zapalenie oczu i powiek, mimowolny ruch gałek ocznych
- Zmniejszona wrażliwość na dotyk
- Zaparcia, zapalenie jelita cienkiego, niestrawność, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej
- Zapalenie dziąseł
- Obrzęk i zapalenie języka
- Powiększenie wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
- Bóle stawów
- Zapalenie nerek, białkomocz
- Nieprawidłowy zapis w elektrokardiogramie (EKG)
- Zmiany chemiczne we krwi

- Wysypka, mogąca prowadzić do ciężkiej postaci pęcherzy oraz złuszczenia się skóry
- Swędzenie lub zapalenie skóry, pokrzywka, zaczerwienienie skóry i podrażnienie

Rzadkie działania niepożądane (występujące maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

- Bezsennaś
- Niedosłuch, dzwonienie w uszach
- Zaburzenia smaku
- Wzmoczone napięcie mięśniowe, osłabienie mięśni spowodowane nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną
- Zaburzenia czynności mózgu, objawy jak w chorobie Parkinsona, drgawki, uszkodzenia nerwów powodujące zdrętwienia, ból, mrowienie oraz uczucie pieczenia rąk i stóp
- Ciężka, przewlekła lub krwawa biegunka związana z bólem brzucha lub gorączką
- Nadczynność lub niedoczynność gruczołu tarczycy
- Uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące upośledzeniem widzenia, krwawieniem z oczu, nieprawidłowym ruchem oczu, zmętnieniem rogówki
- Uszkodzenie nerek
- Nieprawidłowy rytm serca włączając zbyt szybki lub zbyt wolny rytm serca
- Zakażenie limfy, utrata przytomności spowodowana niewydolnością wątroby

W związku ze znanym wpływem leku Vfend na wątrobę i nerki czynność tych narządów powinna być monitorowana za pomocą odpowiednich testów krwi. Należy także poinformować lekarza o wystąpieniu bólów brzucha lub zmian konsystencji stolca.

W razie utrzymywania się lub uciążliwości któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy poinformować o tym lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Vfend

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: przed rozpuszczeniem przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (lodówka).

Przygotowana zawiesina:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie chłodzić, nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

Niezużyta zawiesina powinna być zniszczona 14 dni po jej przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vfend:

- Substancją czynną leku jest worykonazol. Każda butelka zawiera 45 g proszku, po rozpuszczeniu w wodzie zgodnie z zaleceniami, objętość zawiesiny wynosi 70 ml. Jeden ml rozpuszczonej zawiesiny zawiera 40 mg worykonazolu (patrz punkt 3 Jak stosować lek Vfend).
Pozostałe składniki to: sacharoza, krzemionka koloidalna bezwodna, tytanu dwutlenek (E171), guma ksantanowa, sodu cytrynian, sodu benzoian (E211), kwas cytrynowy bezwodny, naturalny zapach pomarańczowy.

Jak wygląda lek Vfend i co zawiera opakowanie:

Vfend proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest biały lub zbliżony do białego, po rozpuszczeniu w wodzie ma postać białej lub zbliżonej do białej zawiesiny o smaku pomarańczowym.

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

Wytwórca:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS Tlf:

+45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti

filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785

800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

France

România

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>