

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вориконазол, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вориконазол, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Вориконазол, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вориконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Вориконазол, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг вориконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вориконазол, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Вориконазол, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Вориконазол показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет по показаниям:

- инвазивный аспергиллез;
- кандидемия у пациентов без нейтропении;

- тяжелые инвазивные формы кандидозных инфекций (включая *Candida krusei*);
- кандидоз пищевода;
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*;
- другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам;
- профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из групп высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с рецидивом лейкоза);
- профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.

Взрослым препарат назначают в первые сутки в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы в первый день терапии добиться концентрации вориконазола в плазме крови близкой к равновесной.

Показания	Пациенты с массой тела ≥ 40 кг	Пациенты с массой тела < 40 кг
<i>Насыщающая доза</i> все показания (первые 24 ч) 6 мг/кг каждые 12 часов внутривенное введение вориконазола как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь.		
<i>Поддерживающие дозы</i> (после первых 24 ч)		
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Профилактика «прорывных»		

грибковых инфекций у лихорадящих пациентов		
Инвазивный аспергиллез, инфекции, вызванные <i>Scedosporium spp.</i> и <i>Fusarium spp.</i> , другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы

При недостаточной эффективности проводимой терапии поддерживающая доза для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг до 300 мг каждые 12 ч, а у пациентов с массой тела менее 40 кг дозу можно увеличить со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.

При непереносимости препарата в высокой дозе (внутри 300 мг каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают по 50 мг до достижения дозы 200 мг каждые 12 ч внутри (для пациентов с массой тела менее 40 кг – до 100 мг каждые 12 ч).

Длительность лечения должна быть как можно короче в зависимости от клинического эффекта и результатов микологического исследования. Длительность лечения не должна превышать 180 дней.

Профилактика у взрослых и детей

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина».

Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях не изучались.

Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При остром повреждении печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) коррекция дозы препарата не требуется, но следует контролировать состояние функции печени с целью выявления дальнейшего повышения активности трансаминаз.

Пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу уменьшать в 2 раза.

Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, в этом случае необходимо постоянно контролировать состояние пациента с целью выявления признаков токсического действия препарата.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Препарат в виде таблеток назначают детям в том случае, если ребенок может глотать таблетки.

Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 3 до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг)

Внутривенно	Прием внутрь
<i>Насыщающая доза</i> (первые 24 ч) 9 мг/кг каждые 12 часов	Не рекомендуется
<i>Поддерживающая доза</i> (после первых 24 ч) 8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза 350 мг 2 раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения вориконазола, а возможность перорального приема препарата следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует принимать во внимание, что воздействие препарата при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг. Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола для приема внутрь у детей не изучались.

Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось.

Для подростков (в возрасте от 12 лет до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) режим дозирования вориконазола такой же, как для взрослых.

Коррекция дозы

При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Эффективность и безопасность вориконазола у детей в возрасте от 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Вориконазол назначают за 1 ч до еды или через 1 ч после еды.

Таблетку проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и редким случаям возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsades de pointes*) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (фенобарбитал), поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифабутином, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах), поскольку эфавиренз в этих дозах значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в

сутки), поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови в этой дозе (см. раздел 4.5).

- Одновременное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющихся субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиролимуса (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение со зверобоем продырявленным (индуктор цитохрома P₄₅₀ и Р-гликопротеина) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы препарата, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
- Детский возраст до 3 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Гиперчувствительность к другим препаратам - производным азолов.

Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.

Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Также следует соблюдать осторожность при применении вориконазола у пациентов с

электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.

Особые указания

Взятие материала для посева и других лабораторных исследований (серология, гистопатология) с целью выделения и идентификации возбудителей следует производить до начала лечения. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

К видам, наиболее часто вызывающим инфекции у человека, относятся *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, при этом для всех них минимальная подавляющая концентрация (МПК) вориконазола обычно составляет менее 1 мг/мл.

Однако *in vitro* активность вориконазола против грибов разных видов *Candida* не одинакова. В частности, МПК вориконазола для устойчивых к флуконазолу изолятов *C. glabrata* пропорционально выше, чем МПК для изолятов, чувствительных к флуконазолу. В связи с этим, грибки рода *Candida* следует во всех возможных случаях идентифицировать до уровня вида. При возможности определения чувствительности грибов к противогрибковым препаратам полученные значения МПК следует интерпретировать с использованием пороговых критериев.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола связано с удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетания желудочков у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения.

Вориконазол следует с осторожностью применять у пациентов со следующими потенциально проаритмическими состояниями:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел 4.5).

Электролитные нарушения, например, гипокалиемию, гипомагниемию и гипокальциемию, при необходимости, следует контролировать и устранять до начала и во время терапии вориконазолом.

При исследовании на здоровых добровольцах влияния вориконазола на интервал QT на ЭКГ при применении однократных доз, превышающих обычную дневную дозу не более, чем в 4 раза, было установлено, что ни у одного из испытуемых не наблюдалось повышения интервала QT на 60 или более мсек от нормы. Также ни у одного из испытуемых не наблюдалось превышения интервала выше клинически значимого порога в 500 мсек.

Гепатотоксичность

Частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, получающих вориконазол, составляет 13,4 %. В большинстве случаев показатели функции печени нормализуются как при продолжении лечения без изменения дозы или после ее коррекции, так и после прекращения терапии. При применении вориконазола нечасто наблюдались случаи тяжелой гепатотоксичности (желтуха, гепатит и печеночноклеточная недостаточность, приводящая к смерти) у пациентов с серьезными основными заболеваниями.

Нежелательные явления со стороны печени наблюдаются, в основном, у пациентов с серьезными заболеваниями, главным образом, злокачественными опухолями крови. У пациентов без каких-либо факторов риска наблюдаются преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно обратимы и проходят после прекращения лечения.

Мониторинг функции печени

Во время лечения вориконазолом рекомендуется постоянно контролировать функцию печени как у детей, так и у взрослых. Клиническое ведение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение активности АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и не реже одного раза в неделю в течение первого месяца терапии. В случае продолжения лечения при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота лабораторного обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц. При выраженном повышении биохимических показателей функции печени вориконазол следует отменить, если только соотношение пользы и риска терапии согласно медицинской оценке не оправдывает ее дальнейшее применение (см. раздел 4.2).

Зрительные нарушения

При лечении вориконазолом примерно у 21 % пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные

нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям.

Механизм развития зрительных нарушений неизвестен. Установлено, что вортиконазол снижает амплитуду волн на электроретинограмме (ЭРГ) у здоровых добровольцев. Данные изменения ЭРГ не нарастали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вортиконазола.

Длительная терапия вортиконазолом (в среднем в течение 169 дней) у пациентов с параксидиозом не оказывала клинически значимого эффекта на зрительную функцию, что подтвердили результаты тестов на остроту зрения, зрительных полей, цветовосприятия и контрастной чувствительности.

По данным пострегистрационных исследований сообщается о развитии случаев зрительных нарушений, сохраняющихся продолжительное время, в частности, возникновение «пелены» перед глазами, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва. Следует отметить, что данные нарушения развиваются чаще всего у тяжелобольных пациентов и/или получающих сопутствующую терапию, которая может вызывать подобные нежелательные явления.

Нежелательные явления со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получающих вортиконазол, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией основного или сопутствующих заболеваний нефротоксичными лекарственными средствами.

Мониторинг функции почек

Пациентов следует наблюдать с целью выявления признаков нарушения функции почек. Для этого необходимо проводить лабораторные исследования, в частности, определять концентрацию креатинина в сыворотке крови (см. раздел 4.2).

Мониторинг функции поджелудочной железы

Взрослые и дети, имеющие факторы риска развития острого панкреатита (недавняя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) должны пройти обследование (определение активности амилазы и липазы в сыворотке крови) для решения вопроса о терапии вортиконазолом.

Нежелательные явления со стороны кожи

При терапии вортиконазолом часто развиваются кожные реакции, в основном, у пациентов с серьезными основными заболеваниями, одновременно принимающих другие лекарственные средства. В большинстве случаев отмечалась легко или умеренно выраженная кожная сыпь.

Во время лечения вортиконазолом у пациентов наблюдались случаи тяжелых

нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или смертельными (см. раздел 4.8).

Если у пациента развиваются тяжелые нежелательные кожные реакции, то вориконазол следует отменить.

Кроме того, во время терапии вориконазолом возможно развитие кожной реакции фотосенсибилизации. Наблюдался повышенный риск кожной токсичности при одновременном применении метотрексата, препарата, связанного с реактивацией ультрафиолетового (УФ) излучения. Существует вероятность того, что этот риск будет наблюдаться при применении других препаратов, связанных с УФ реактивацией. Во время лечения пациентам (в том числе и детям) рекомендуется избегать прямых солнечных лучей и принимать защитные меры, такие как ношение одежды и применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от УФ излучения (SPF).

Нежелательные явления со стороны надпочечников

Обратимые случаи надпочечниковой недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получающих азолы, включая вориконазол. Сообщалось о случаях недостаточности коры надпочечников у пациентов, получавших азолы одновременно с кортикостероидами или без них.

У пациентов, получавших азолы без кортикостероидов, развитие недостаточности коры надпочечников связано с прямым ингибированием синтеза стероидов азолами.

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом CYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5).

Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников также отмечается у пациентов, получавших вориконазол одновременно с кортикостероидами.

Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о том, что необходимо обращаться за немедленной медицинской помощью, если у них появляются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности коры надпочечников.

Длительное лечение

У пациентов с кожными реакциями фоточувствительности и дополнительными факторами риска сообщается о развитии плоскоклеточного рака кожи (включая плоскоклеточный рак *in situ* или болезнь Боуэна) и меланомы на фоне продолжительной терапии. При возникновении у пациента фототоксических реакций он должен быть проконсультирован соответствующими специалистами и направлен к дерматологу. Следует рассмотреть возможность отмены вориконазола. При продолжении терапии вориконазолом, несмотря на возникновение фототоксических поражений кожи, пациент должен регулярно проходить дерматологическое обследование с целью раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи. Если у пациента развиваются поражения кожи, связанные с предраковыми заболеваниями кожи, плоскоклеточным раком кожи или меланомой, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии вориконазолом.

Неинфекционный периостит

Имеются сообщения о случаях развития периостита у пациентов после трансплантации, получающих длительную терапию вориконазолом. Терапию вориконазолом следует отменить в случае, если у пациента имеется боль в костях и на рентгенограмме отмечаются изменения, характерные для периостита.

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Поскольку период полувыведения ($T_{1/2}$) алфентанила при его одновременном применении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Следует предусмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических анальгетиков продолжительного действия, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (гидрокодон) при одновременном применении с вориконазолом. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5).

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола с ингибиторами тирозинкиназы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4, приводит к повышению концентрации ингибитора тирозинкиназы в плазме крови и риску побочных реакций. Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (см. раздел 4.5).

Фенитоин (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀ и субстрат изофермента CYP2C9)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. По возможности следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), индуктор цитохрома P₄₅₀ ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренза дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть снижена до 300 мг каждые 24 ч (см. раздел 4.5).

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT (см. раздел 4.5). Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.

Рифабутин

Одновременное применение вориконазола и рифабутина противопоказано, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови.

Ритонавир (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀ ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина)

Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса в плазме крови. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по коррекции режима дозирования.

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. При одновременном применении вориконазола и метадона необходимо внимательно следить за проявлением нежелательных и токсических эффектов. При необходимости доза метадона может быть снижена (см. раздел 4.5).

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению $C_{\max}$ и AUC_t вориконазола. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Дети

Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 3 лет (для данной лекарственной формы) и старше при постоянном контроле функции печени. У детей чаще отмечается повышение активности ферментов печени. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

Частота фототоксических реакций у детей выше. В связи с тем, что фототоксические поражения могут перерождаться в плоскоклеточную карциному (ПМК), у детей необходимо применять строгие меры по защите кожи от УФ излучения. Детям с признаками фотостарения кожи, например, лентиго или веснушки, рекомендуется избегать солнца и обследоваться у дерматолога даже после прекращения лечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Вориконазол содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P₄₅₀ (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) могут вызывать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P₄₅₀ - CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P₄₅₀ (CYP 450), в частности, для веществ, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, так как вориконазол является сильным ингибитором CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу ниже).

Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при

одновременном применении представлены в таблице ниже:

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QT _c и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт».	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) <i>[мощные индукторы цитохрома P₄₅₀]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Эфавиренз (ННИОТ) <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i>		
Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в	C _{max} эфавиренза ↑ 38 % AUC _τ эфавиренза ↑ 44 % C _{max} вориконазола ↓ 61 %	Применение стандартных доз вориконазола и

дозе 200 мг два раза в сутки *	AUC _т вориконазола ↓ 77 %	эфа-виренза в дозе
Одновременное применение 300 мг эфа-виренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки *	В сравнении с эфа-вирензом 600 мг один раз в сутки: C _{max} эфа-виренза ↔ AUC _т эфа-виренза ↑ 17 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C _{max} вориконазола ↑ 23 % AUC _т вориконазола ↓ 7 %	400 мг один раз в сутки противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг два раза в сутки, а доза эфа-виренза снижена до 300 мг один раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфа-виренза должна быть восстановлена.
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к эрготизму.	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Луразидон [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.	Противопоказано (см. раздел 4.3).

Налоксегол [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифабутин [мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀] 300 мг один раз в сутки	C _{max} вориконазола ↓ 69 % AUC _τ вориконазола ↓ 78 % C _{max} рифабутина ↑ 195 % AUC _τ рифабутина ↑ 331 %	Противопоказано (см. раздел 4.3).
300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*	В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C _{max} вориконазола ↑ 104 % AUC _τ вориконазола ↑ 87 %	
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) [мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀]	C _{max} вориконазола ↓ 93 % AUC _τ вориконазола ↓ 96 %	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Ритонавир (ингибитор протеаз) [мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀ ; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4] Высокие дозы (400 мг два раза в сутки)	C _{max} AUC _τ ритонавира ↔ C _{max} вориконазола ↓ 66 % AUC _τ вориконазола ↓ 82 %	Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано

Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ ритонавира ↓ 25 % AUC_{τ} ритонавира ↓ 13 % $C_{\max}$ вориконазола ↓ 24 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 39 %	Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения.
Зверобой продырявленный <i>[индуктор цитохрома P_{450} и P-гликопротеина]</i> 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 59 %	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Толваптан <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Венетоклакс <i>[субстрат CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.	Одновременное применения вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во

		время титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности.
Флуконазол (200 мг один раз в сутки) <i>[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ вориконазола $\uparrow$ 57 % AUC_τ вориконазола $\uparrow$ 79 % Изменения $C_{\max}$ и AUC_τ флуконазола не установлены.	Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.
Фенитоин <i>[субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор]</i>		

<i>цитохрома P₄₅₀</i> 300 мг один раз в сутки	$C_{\max}$ вориконазола ↓ 49 % AUC_т вориконазола ↓ 69 %	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.
300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ фенитоина ↑ 67 % AUC_т фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, $C_{\max}$ вориконазола ↑ 34 % AUC_т вориконазола ↑ 39 %	Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь два раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки).
Летермовир [индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]	$C_{\max}$ вориконазола ↓ 39 % AUC₀₋₁₂ вориконазола ↓ 44 % C_{12} вориконазола ↓ 51 %	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо

		контролировать состояние пациента на предмет возможной потери эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин [индуктор CYP450]	Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином	Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола.
Лемборексант [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.	Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.
Глаздегиб [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вероятно, что вориконазол повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы [субстраты CYP3A4] (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб,	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать плазменные концентрации ингибиторов	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется

кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) [субстрат изофермента CYP2C9] Другие пероральные кумарины, включая, но не ограниваясь, фенпрокумон, аценокумарол [субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]	Максимальное увеличение протромбинового времени было приблизительно в два раза. Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или другие подходящие антикоагуляционные тесты, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.
Ивакафтор [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития побочных реакций.	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.
Эзопиклон [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вероятно, что вориконазол увеличивает плазменные	Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.

	концентрации и седативный эффект эзопиклона.	
Бензодиазепины [субстраты изофермента CYP3A4] Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза) Мидазолам (7,5 мг однократная доза внутрь) Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолом, алпразолом)	Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} мидазолама ↑ в 3,7-раза Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8-раза AUC_{0-∞} мидазолама ↑ в 10,3-раза Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов.
Иммуносупрессанты [субстраты изофермента CYP3A4] Сиролимус (2 мг однократно)	Согласно данным независимого	Одновременное применение

Эверолимус [так же субстрат P-гликопротеина] Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки, находящихся в стабильном состоянии и получающих терапию циклоспорином)	исследования: $C_{\max}$ сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз. Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса. $C_{\max}$ циклоспорина ↑ 13 % AUC_{τ} циклоспорина ↑ 70 %	вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4.). При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью.
--	---	---

		После отмены
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	C_{max} такролимуса ↑ 117 % AUC_{τ} такролимуса ↑ 221 %	<u>вориконазола</u> <u>необходимо</u> <u>контролировать</u> <u>концентрацию</u> <u>циклоспорина и при</u> <u>необходимости</u> <u>увеличить его дозу.</u> При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. <u>После отмены</u> <u>вориконазола</u> <u>необходимо</u> <u>контролировать</u> <u>концентрацию</u> <u>такролимуса и при</u> <u>необходимости</u>

		увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования: $C_{\max}$ оксикодона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раз	Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.
Метадон (32-100 мг один раз в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUC_{τ} R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % $C_{\max}$ S-метадона ↑ 65 % AUC_{τ} S-метадона ↑ 103 %	Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций токсичности (в том числе удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) <i>[субстраты изофермента]</i>		Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития

CYP2C9]		нежелательных реакций
Ибупрофен (400 мг однократно)	$C_{\max}$ S-ибупрофена ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 %	токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться
Диклофенак (50 мг однократно)	$C_{\max}$ диклофенака ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %	снижение дозы НПВП.
Омепразол (40 мг один раз в сутки)* [ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]	$C_{\max}$ омепразола ↑ 116 % AUC_{τ} омепразола ↑ 280 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ 15 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 41 % Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.	Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. При начале приема вориконазола пациентам, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза.
Пероральные контрацептивы* [субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ этинилэстрадиола ↑ 36 % AUC_{τ} этинилэстрадиола ↑ 61 % $C_{\max}$ норэтистерона ↑ 15 % AUC_{τ} норэтистерона ↑ 53 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ 14 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 46 %	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.
Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента CYP3A4]		Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других

Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	Согласно независимого исследования: AUC_{0-∞} алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} фентанила ↑ в 1,34 раза	анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациента на предмет развития угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с наркотическими анальгетиками короткого действия.
Статины (например, ловастатин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статинов.
Производные	Взаимодействие не	Рекомендуется

сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибурид) <i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i>	изучалось, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	однако, тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкристин и винбластин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* <i>[ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ННИОТ (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* <i>[ингибиторы или индукторы цитохрома P₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или

	свою очередь может отсутствия угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	эффективности. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.
Третиноин [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития нежелательных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [неспецифически ингибирует цитохром P ₄₅₀ и повышает уровень pH желудочного сока]	C _{max} вориконазола ↑ 18 % AUC _t вориконазола ↑ 23 %	Коррекции дозы не требуется.
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) [субстрат P-гликопротеина]	C _{max} дигоксина ↔ AUC _t дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется.
Индинавир (800 мг три раза в сутки) [ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]	C _{max} индинавира ↔ AUC _t индинавира ↔ C _{max} вориконазола ↔ AUC _t вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется.
Антибиотики группы		Коррекции дозы не

макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) <i>[ингибитор изофермента CYP3A4]</i> Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ $C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	требуется.
Микофеноловая кислота (1 г однократно) <i>[субстрат уридин-5'-дифосфат глюкоуронилтрансферазы]</i>	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется.
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ преднизолона ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднизолона ↑ 34 %	Коррекции дозы не требуется. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения

		применения вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) <i>[повышает pH желудочного сока]</i>	C_{max} и AUC_t вориконазола $\leftrightarrow$	Коррекции дозы не требуется.

Фармакокинетический параметр, основанный на 90 % доверительном интервале среднего геометрического значения, находится внутри ($\leftrightarrow$), выше ($\uparrow$) или ниже ($\downarrow$) интервала 80 % - 125 %.

*Взаимное воздействие.

AUC_t , AUC_t , $AUC_{0-\infty}$ - площадь под кривой «концентрация-время» в период дозирования, от момента введения препарата до видимой концентрации в плазме крови, от момента введения препарата до бесконечности, соответственно.

C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточной информации о применении препарата у беременных женщин нет. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что вориконазол в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен.

Вориконазол не следует применять при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время всего периода терапии вориконазолом.

Лактация

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия

и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности управления автомобилем или использования сложной техники. При приеме вориконазола пациенты не должны водить автомобиль по ночам.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о безопасности вориконазола основаны на результатах исследования более чем 2000 человек (1655 пациентов, применяющих вориконазол в лечебных целях и 279 с профилактической целью), представленных гетерогенной популяцией (пациенты со злокачественными новообразованиями крови, ВИЧ-инфицированные пациенты с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, пациенты без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровые добровольцы).

Частота нежелательных реакций

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонения от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе, угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.

Резюме нежелательных реакций

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Часто: синусит, гастроэнтерит, гингивит;

Нечасто: псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Частота неизвестна: плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия;

Нечасто: депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции;

Редко: анафилактоидные реакции.

Эндокринные нарушения

Нечасто: недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз;

Редко: гипертиреоз.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: периферические отеки;

Часто: гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях).

Психические нарушения

Часто: галлюцинации, депрессия, тревога, бессонница, агитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: синкопе, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм;

Нечасто: отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия (дисгевзия);

Редко: печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия);

Часто: кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза;

Нечасто: неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, склерит, диплопия, блефарит;

Редко: атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго, гипоакузия, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия;

Нечасто: фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия;

Редко: аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия, флебит;

Нечасто: тромбофлебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: угнетение дыхания;

Часто: отек легких, острый респираторный дистресс- синдром.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе;

Часто: хейлит, диспепсия, запор;

Нечасто: дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов, повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия;

Часто: желтуха, холестатическая желтуха, гепатит;

Нечасто: холецистит, холелитиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: сыпь;

Часто: эксфолиативный дерматит, алоpecia, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема;

Нечасто: синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь;

Редко: псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема;

Частота неизвестна: кожная форма системной красной волчанки, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в спине;

Нечасто: артрит;

Частота неизвестна: периостит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: острая почечная недостаточность, гематурия;

Нечасто: некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: лихорадка;

Часто: озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта);

Нечасто: реакция/воспаление на месте инъекции.

Исследования:

Часто: повышение концентрации креатинина в крови;

Нечасто: удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.

Побочное действие при применении у детей

Было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Лечение

Антидот вориконазола неизвестен, при необходимости проводят симптоматическую терапию, возможно проведение промывания желудка. Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин. В случае передозировки показано проведение гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC03

Механизм действия

Вориконазол - противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14 α -стерола, опосредованного через грибковый цитохром P₄₅₀; эта реакция является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14 α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P₄₅₀ грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в терапевтических исследованиях не выявлено, и эта взаимосвязь в профилактических исследованиях не изучалась.

Фармакодинамический и фармакокинетический анализ данных клинических исследований выявил положительную связь между концентрацией вориконазола в плазме крови и отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, а также зрительными нарушениями.

In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida spp.* (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*) и обладает фунгицидным эффектом в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus spp.*, а также патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium spp.* или *Fusarium spp.*, которые в ограниченной степени чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных *Aspergillus spp.*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, включая штаммы *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, а также в отношении ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.* (включая *S. apiospermum*, *S. prolificans*) и *Fusarium spp.*

Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол (с частичным или полным ответом), включали отдельные случаи инфекций, вызванных *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, включая *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon spp.*, включая *T. beigelii*.

In vitro продемонстрирована активность вориконазола в отношении клинических штаммов *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*. Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 до 2 мкг/мл.

In vitro выявлена активность вориконазола в отношении *Curvularia spp.* и *Sporothrix spp.*, однако клиническое значение ее неизвестно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая характеристика

Вориконазол в микронизированной форме быстрее растворяется и всасывается, поступая в ткани организма, что приводит к более выраженному противогрибковому эффекту.

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза/сут до 300 мг 2 раза/сут приводит к увеличению AUC в среднем в 2,5 раза.

Воздействие вориконазола при приеме внутрь поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) соответствует воздействию вориконазола при применении внутривенно в дозе 3 мг/кг. При приеме внутрь поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) воздействие соответствует воздействию вориконазола при внутривенном применении в дозе 4 мг/кг.

При приеме внутрь насыщающих доз вориконазола равновесная концентрация достигается

в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза/сут в средних (но не в насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

Абсорбция и распределение

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь: максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 1–2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96 %, при многократном приеме с пищей с большим содержанием жиров $C_{\max}$ и AUC снижаются на 34 % и 24 % соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг, что указывает на активное распределение вориконазола в ткани. Связывание с белками плазмы крови составляет 58 %.

Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

По данным исследований *in vitro* установлено, что вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P₄₅₀ - CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, при этом CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Этот фермент проявляет выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем сниженный метаболизм вориконазола возможен у 15–20 % представителей азиатского происхождения и у 3–5 % представителей европеоидной и негроидной рас.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид (72 % среди циркулирующих в плазме крови метаболитов, меченных радиоактивной меткой). Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не вносит вклад в клинический эффект вориконазола.

Элиминация

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы препарата.

После многократного приема вориконазола внутрь в моче обнаруживается примерно 83 % дозы препарата. Большая часть (> 94 %) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь.

$T_{1/2}$ вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{1/2}$ не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

Особые группы пациентов

Пол

При многократном приеме вориконазола внутрь $C_{\max}$ и AUC у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Значимых различий $C_{\max}$ и AUC у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100 % выше, чем у мужчин. Необходимости коррекции дозы в зависимости от пола не отмечается. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны.

Возраст

При многократном приеме вориконазола внутрь $C_{\max}$ и AUC у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61 % и 86 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Значимых различий $C_{\max}$ и AUC у здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18–45 лет) нет.

Безопасность вориконазола у молодых и пожилых пациентов одинакова, в связи с чем коррекция дозы вориконазола в зависимости от возраста не требуется.

Нарушение функции почек

При однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг у пациентов с нормальной функцией почек и пациентов от легкой (клиренс креатинина (КК) 41–60 мл/мин) до тяжелой (КК менее 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови сходно у пациентов с различной степенью почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг AUC вориконазола у пациентов с легкой или средней степенью тяжести цирроза печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) на 233 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови.

При многократном приеме препарата внутрь AUC вориконазола сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза/сут, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в дозе 200 мг 2 раза/сут. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) нет.

Дети

Предполагаемая общая концентрация вориконазола у детей при приеме внутрь поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимально 350 мг) два раза в сутки сопоставима с таковой у взрослых при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг два раза в сутки. Концентрация

вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в два раза выше, чем при приеме внутрь в дозе 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте и в этом случае может быть показано внутривенное введение.

У большинства подростков концентрация вориконазола в плазме крови соответствует этому показателю у взрослых пациентов. Тем не менее, отмечались меньшие значения концентрации вориконазола в плазме крови у некоторых подростков с низкой массой тела по сравнению с взрослыми и были ближе к значениям того же показателя у детей. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозу вориконазола, рекомендованную для приема у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон-K25

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Состав оболочки:

Опадрай II 85F48105 Белый, в т.ч.

Поливиниловый спирт

Макрогол-3350

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 25, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 56, 70, 80, 98, 100, 112 или 140

таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вориконазол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.