

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

Вориконазол Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вориконазол Канон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Вориконазол Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 50 мг вориконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Вориконазол Канон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 200 мг вориконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вориконазол Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Вориконазол Канон, 200мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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

Препарат Вориконазол Канон 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, больные 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

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

Взрослые

Назначение вориконазола следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при пероральном приеме, достигающую 96% (см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата без коррекции дозы.

В таблице приведена подробная информация по дозированию вориконазола:

	Внутривенно	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Насыщающая доза – все показания (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Поддерживающая доза – все показания (после первых 24 ч)			
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как	3–4 мг/кг каждые 12 час.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов			
Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp. / другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	4 мг/кг каждые 12 ч.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы для приема внутрь: при недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вориконазол Канон для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг каждые 12 ч до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.

Если пациент не переносит препарат в высокой дозе (300 мг каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг каждые 12 ч (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.

Профилактическое применение 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» (ТПХ).

Длительность профилактического применения

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль за показателями функции печени.

Пациентам с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Вориконазол Канон следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.

Дети

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

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

	Внутривенно	Внутрь
Насыщающая доза (первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч.	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения вориконазола, а возможность перорального приема препарата Вориконазол Канон следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует принимать во внимание, что воздействие вориконазола 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 у детей не изучались.

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

У подростков (в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) вориконазол дозируется так 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 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).

Способ применения

Внутрь. Препарат Вориконазол Канон 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 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 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 типа «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 4.4 и 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 сиропимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиропимуса (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 (для данной лекарственной формы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов.
- Тяжелая степень недостаточности функции печени.
- Тяжелая степень недостаточности функции почек.
- 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.
- У пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипوماгнемия 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, 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, гипомagneмию 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 минут. 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 вориконазол 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 вориконазола.

Длительная терапия вориконазолом (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 постмаркетинговых 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 вориконазол, 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 вориконазолом.

Нежелательные явления со стороны кожи

При терапии вориконазолом 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 вориконазолом 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 ультрафиолетового 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 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, 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. разделы 4.3 и 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 Р-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.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат Вориконазол Канон содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в максимальной разовой дозе (2,58 мг натрия в 300 мг вориконазола.), то есть по сути не содержит натрия.

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 ультрафиолетового излучения. Детям с признаками фотостарения кожи, например, лентиго или веснушки, рекомендуется избегать солнца и обследоваться у дерматолога даже после прекращения лечения.

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 (CYP₄₅₀), 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 [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc 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) [мощные индукторы цитохрома P ₄₅₀]	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [индуктор цитохрома P ₄₅₀ ; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4] Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки * Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки *	C_{max} эфавиренза ↑ 38% AUC_t эфавиренза ↑ 44% C_{max} вориконазола ↓ 61% AUC_t вориконазола ↓ 77% В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: C_{max} эфавиренза ↔ AUC_t эфавиренза ↑ 17% В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑ 23%	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 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 эфавиренза снижена до 300 мг один раз в сутки.

	AUC _τ вориконазола ↓ 7%	После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая 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 налуксегола	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифабутин [мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*	C _{max} вориконазола ↓ 69% AUC _τ вориконазола ↓ 78% C _{max} рифабутина ↑ 195% AUC _τ рифабутина ↑ 331% В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C _{max} вориконазола ↑ 104% AUC _τ вориконазола ↑ 87%	Противопоказано (см. раздел 4.3).
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)

Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ ритонавира ↓ 25% AUC_{0-24} ритонавира ↓ 13% $C_{\max}$ вориконазола ↓ 24% AUC_{0-24} вориконазола ↓ 39%	противопоказано (см. раздел 4.3). 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 [индуктор цитохрома P_{450} и P -гликопротеина] 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 [субстраты изофермента $CYP3A4$]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Венетоклакс [субстрат $CYP3A$]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.	Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. 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) [ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]	$C_{\max}$ 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 [субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ вориконазола $\downarrow 49\%$ AUC_{τ} вориконазола $\downarrow 69\%$ $C_{\max}$ фенитоина $\uparrow 67\%$ AUC_{τ} фенитоина $\uparrow 81\%$ В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, $C_{\max}$ вориконазола $\uparrow 34\%$ AUC_{τ} вориконазола $\uparrow 39\%$	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина. 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 $\downarrow 39\%$ AUC_{0-12} вориконазола $\downarrow 44\%$ C_{12} вориконазола $\downarrow 51\%$	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира,

		необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин [индуктор CYP ₄₅₀]	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 удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы [субстраты изофермента CYP3A4] (включая, но не ограничиваясь: акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется 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]	Максимальное увеличение протромбинового времени было приблизительно в два раза.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или другие подходящие антикоагуляционные тесты, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.
Другие пероральные кумарины, включая, но не ограничиваясь,	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может увеличивать плазменные	

фенпрокумон, аценокумарол [субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]	концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	
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 ожидается, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона.	Рекомендуется снижение дозы эзопиклон
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, алпразолам)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ мидазолама ↑ в 3,7 раза исследования: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ мидазолама ↑ в 3,6- 3,8 раза Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8 раза исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8-раза $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ мидазолама ↑ в 10,3 раза $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 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 исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. 4.3).

Эверолимус [также субстрат P-gp]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.	Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. 4.4).
Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки, находящихся в стабильном состоянии и получающих терапию циклоспорином).	$C_{\max}$ циклоспорины $\uparrow$ 13% AUC_{τ} циклоспорины $\uparrow$ 70%	При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорины вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорины сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию циклоспорины и при необходимости увеличить его дозу.
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	$C_{\max}$ такролимуса $\uparrow$ 117% AUC_{τ} такролимуса $\uparrow$ 221%	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. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты [субстраты изофермента CYP3A4] 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) [субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ 31% AUC_T R-метадона (активного метаболита) ↑ 47% $C_{\max}$ S-метадона ↑ 65% AUC_T S-метадона ↑ 103%	Рекомендуются частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты изофермента CYP2C9] Ибупрофен (400 мг однократно)	$C_{\max}$ S-ибупрофена ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100%	Рекомендуются частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВС. Возможно понадобится снижение дозы НПВС.
Диклофенак (50 мг однократно)	$C_{\max}$ диклофенака ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78%	

Омепразол (40 мг один раз в сутки)* <i>[ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ омепразола ↑ 116% AUC_t омепразола ↑ 280% $C_{\max}$ вориконазола ↑ 15% AUC_t 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 требуется. При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза.
Пероральные контрацептивы* <i>[субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19]</i> Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ этинилэстрадиола ↑ 36% AUC_t этинилэстрадиола ↑ 61% $C_{\max}$ норэтистерона ↑ 15% AUC_t норэтистерона ↑ 53% $C_{\max}$ вориконазола ↑ 14% AUC_t вориконазола ↑ 46%	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.
Наркотические анальгетики короткого действия <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза	Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациента на предмет угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с наркотическими анальгетиками короткого действия.
Статины (например, ловастатин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и

	СУР3А4 и может приводить к рабдомиолизу.	статинов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4, следует оценить возможность снижения дозы статинов.
Производные сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибенкламид) [субстраты изофермента СУР2С9]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкристин и винбластин) [субстраты изофермента СУР3А4]	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)* [ингибиторы и субстраты изофермента СУР3А4]	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 недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы цитохрома Р ₄₅₀ и субстраты изофермента СУР3А4]	Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, потребуются коррекция дозы препаратов.
Третиноин [субстрат изофермента СУР3А4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития побочных реакций	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.

	(идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).	
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [неспецифически ингибирует цитохром P_{450} и повышает уровень pH желудочного сока]	$C_{\max}$ вориконазола ↑ 18% AUC_{τ} вориконазола ↑ 23%	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) [субстрат P -гликопротеина]	$C_{\max}$ дигоксина ↔ AUC_{τ} дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется
Индинавир (800 мг три раза в сутки) [ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ индинавира ↔ AUC_{τ} индинавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) [ингибитор изофермента CYP3A4] Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ вориконазола и AUC_{τ} вориконазола ↔ $C_{\max}$ вориконазола и AUC_{τ} вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Коррекции дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат уридин-5' - дифосфат-глюкуронилтрансферазы]	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_{τ} микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется
Кортикостероиды: Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ преднизолона ↑ 11% AUC_{τ} 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) [повышает <i>pH</i> желудочного сока]	C_{max} и AUC_t вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется

Фармакокинетический параметр, основанный на 90% доверительном интервале среднего геометрического значения, находится внутри (↔), выше (↑) или ниже (↓) 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.

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 автотранспортом или использования сложной техники, требующих быстроты психомоторных реакций. При приеме вориконазола пациенты не должны водить автомобиль в ночное время.

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).

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

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

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, житация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто – головная боль;

часто – синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм;

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

редко – печеночная энцефалопатия, синдром Гиенна-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 аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, 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, алопеция, 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.

Лабораторные и инструментальные данные

часто – повышение концентрации креатинина в крови;

нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.

Дети

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 ворионазолом, 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 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

Известно о трех случаях случайной передозировки. Все упомянутые случаи произошли у детей, которым внутривенно была введена доза вориконазола, в пять раз превышающая рекомендованную.

Симптомы

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

Лечение

Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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. marneffei*, *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

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

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

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.

Распределение

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 (ГЭБ) 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.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Линейность (нелинейность)

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.

Фармакокинетика в особых группах

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 больных с различной степенью почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг АUC 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 АUC вориконазола сопоставима у больных 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

Ядро таблетки

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка таблетки

Опадрай II белый в том числе:

Макрогол (полиэтиленгликоль 4000)

Поливиниловый спирт

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 в упаковке производителя.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Вориконазол Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: по 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Вориконазол Канон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: по 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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