

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вориконазол ТРИВИУМ, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Каждый флакон содержит 200 мг вориконазола.

1 мл концентрата содержит 10 мг вориконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Цельная в виде таблетки или раскрошенная в виде комков плотная масса белого или почти белого цвета. Крошится при надавливании. Расплывается на воздухе.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вориконазол ТРИВИУМ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 2 до 18 лет для лечения заболеваний:

- инвазивный аспергиллез;
- кандидемия у пациентов без нейтропении;
- устойчивые к флуконазолу серьезные инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida* (в том числе *C. krusei*);
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*

у пациентов с прогрессирующими и потенциально угрожающими жизни инфекциями.

- профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и у которых имеется высокий риск развития этих инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При необходимости до начала и во время терапии вориконазолом следует выявлять и корректировать такие нарушения электролитного обмена, как гипокалиемия, гипомagneмизм и гипокальциемия (см. раздел 4.4).

Терапия

Взрослые пациенты

Терапию следует начинать с внутривенного введения или перорального приема установленной нагрузочной дозы препарата Вориконазол ТРИВИУМ для достижения концентрации препарата в плазме крови на день 1, близкой к равновесной концентрации. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (96 %; см. раздел 5.2.), при наличии клинических показаний можно менять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот.

Подробные рекомендации по дозированию препарата приведены в следующей таблице.

Таблица 1. Дозирование препарата Вориконазол ТРИВИУМ

	Внутривенно	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более*	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Режим насыщающей дозы (первые 24 часа)	6 мг/кг каждые 12 часов	400 мг каждые 12 часов	200 мг каждые 12 часов
Поддерживающая доза (через 24 часа после начала лечения)	4 мг/кг 2 раза в сутки	200 мг 2 раза в сутки	100 мг 2 раза в сутки

* Относится также к пациентам в возрасте от 15 лет и старше.

Продолжительность терапии

Длительность терапии должна быть максимально короткой с учетом клинического и микологического ответа у пациентов. При долгосрочном применении вориконазола (в течение более 180 дней или 6 месяцев) требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска (см. разделы 4.4 и 5.1).

Коррекция дозы у взрослых

При непереносимости пациентами препарата в дозе 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки дозу следует уменьшить до 3 мг/кг 2 раза в сутки.

В случае недостаточного ответа на терапию пероральная поддерживающая доза может быть увеличена до 300 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с массой тела менее 40 кг пероральная доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки.

В случае непереносимости высоких доз пероральную дозу постепенно снижают с шагом 50 мг до достижения поддерживающей дозы 200 мг 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг – 100 мг 2 раза в сутки).

Рекомендации по применению препарата в профилактических целях приведены ниже.

Профилактическое применение у взрослых и детей

С целью профилактики лечение рекомендуется начинать в день проведения трансплантации и может продолжаться до 100 дней. Длительность профилактического применения должна быть как можно более короткой и подбираться на основе оценки риска развития инвазивной грибковой инфекции (ИГИ), определяемого по наличию нейтропении или иммуносупрессии. Лечение может продолжаться не более 180 дней после трансплантации в случае продолжительной иммунодепрессии или реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (см. раздел 5.1).

Дозировка

В соответствующих возрастных группах рекомендованный режим дозирования при профилактическом применении препарата является таким же, как и при применении с целью лечения. Информация о режимах дозирования при лечении предоставлена в таблицах выше.

Длительность профилактического применения

В клинических исследованиях безопасность и эффективность применения вориконазола в течение более 180 дней была изучена недостаточно. При длительности профилактического применения вориконазола более 180 дней (6 месяцев) требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска (см. разделы 4.4 и 5.1).

Нижеследующие инструкции применимы как для терапии, так и для профилактики

Коррекция дозы

При применении с целью профилактики не рекомендуется корректировать дозы в случае недостаточной эффективности препарата или появления связанных с ним нежелательных реакций. При возникновении связанных с применением данного препарата нежелательных реакций целесообразно отменить вориконазол и рассмотреть возможность применения альтернативного противогрибкового препарата (см. разделы 4.4 и 4.8).

Коррекция дозы при совместном применении с другими препаратами

Рифабутин или фенитоин можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза последнего увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 4.5).

Эфавиренз можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза вориконазола увеличена до 400 мг каждые 12 часов и доза эфавиренза уменьшена на 50 %, то есть до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом следует возобновить прием эфавиренза в начальной дозе (см. разделы 4.4 и 4.5).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается накопление вспомогательного вещества лекарственной формы для внутривенного введения — бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам вориконазол следует назначать перорально, за исключением тех случаев, когда соотношение риска и пользы оправдывает его внутривенное введение. У этих пациентов необходимо тщательно контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, а в случае его повышения следует рассмотреть возможность перехода к пероральному приему вориконазола (см. раздел 5.2).

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин. Сеанс гемодиализа продолжительностью 4 часа не приводит к выведению значительной части вориконазола, что избавляет от необходимости коррекции дозы.

Бетадекса сульфобутилата натрия выводится при гемодиализе с клиренсом 55 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлда-Пью) рекомендуется использовать стандартную насыщающую дозу вориконазола, но уменьшать поддерживающую дозу вдвое (см. раздел 5.2). Вориконазол не

изучался у пациентов с тяжелым хроническим циррозом печени (класс С по классификации Чайлда-Пью).

Имеются ограниченные данные по безопасности препарата Вориконазол ТРИВИУМ у пациентов с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени (уровнями аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) или общего билирубина более чем в 5 раз превосходящими верхнюю границу нормы). Применение вориконазола сопровождалось повышением биохимических показателей функции печени и клиническими признаками поражения печени, например желтухой. Вследствие этого больным с тяжелым нарушением функции печени вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. За пациентами с тяжелым нарушением функции печени следует осуществлять тщательное наблюдение с целью выявления признаков токсичности препарата (см. раздел 4.8).

Дети

Дети в возрасте от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность вориконазола у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет и в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг

Вориконазол следует назначать в таких же дозах, как и у детей, поскольку у подростков младшего возраста метаболизм вориконазола более схож с метаболизмом у детей, чем у взрослых.

Рекомендуется следующая схема приема препарата:

Таблица 2. Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 2 до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг

	Внутривенно	Пероральное применение
Режим насыщающей дозы (первые 24 часа)	9 мг/кг каждые 12 часов	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (через 24 часа после начала лечения)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 350 мг 2 раза в сутки)

Примечание: по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до 12 лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до 17 лет.

Рекомендуется начинать терапию с внутривенного введения препарата; возможность перорального приема следует рассматривать только после значительного клинического улучшения. Следует отметить, что уровни воздействия вориконазола при внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при пероральном приеме в дозе 9 мг/кг.

Дети в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более и в возрасте от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

Коррекция дозы у детей в возрасте от 2 до 12 лет и в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг

При недостаточном ответе пациента на терапию доза для внутривенного введения может быть увеличена с шагом 1 мг/кг. При непереносимости пациентом терапии дозу для внутривенного введения следует уменьшать с шагом 1 мг/кг.

Применение препарата у детей в возрасте от 2 до 12 лет с печеночной или почечной недостаточностью не изучалось (см. разделы 4.8 и 5.2).

Способ применения

Препарат применяют в виде внутривенных инфузий.

Препарат Вориконазол ТРИВИУМ не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно). Скорость инфузии не должна превышать 3 мг/кг/ч в течение 1–3 часов.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- совместное 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 в редких случаях к возникновению многоформной желудочковой пароксизмальной тахикардии (см. раздел 4.5);
- совместное применение с рифампицином, карбамазепином и фенобарбиталом, поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5);
- совместное применение вориконазола с луразидоном, поскольку значительное повышение уровня воздействия луразидона может привести к серьезным нежелательным реакциям (см. раздел 4.5);
- совместное 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 здоровых исследуемых при таких дозах. Вориконазол также существенно повышает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5; информацию о более низких дозах см. в разделе 4.4);
- совместное 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 у здоровых исследуемых (см. раздел 4.5; информацию о более низких дозах см. в разделе 4.4);
- совместное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющимися субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5);
- совместное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить концентрации сиролимуса в плазме крови (см. раздел 4.5);
- совместное применение с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5);
- совместное применение с венетоклаксом в начале и во время подбора дозы венетоклакса, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать концентрации венетоклакса в плазме крови и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Вориконазол ТРИВИУМ следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам (см. раздел 4.8).

Продолжительность терапии

Длительность лечения лекарственными формами для внутривенного введения не должна превышать 6 месяцев (см. раздел 5.3).

Сердечно-сосудистые нарушения

Применение вориконазола сопровождалось удлинением интервала QTc. Сообщалось о редких случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) при применении вориконазола у пациентов с факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия в анамнезе, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия препаратами, которые могли способствовать развитию данного осложнения. Вориконазол следует с осторожностью назначать пациентам с указанными ниже потенциально проаритмическими состояниями:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QTc;
- кардиомиопатия, в особенности при наличии сердечной недостаточности;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими симптомами;
- совместное применение лекарственных препаратов с установленной способностью удлинять интервал QTc. При необходимости до начала и во время терапии вориконазолом следует выявлять и корректировать такие нарушения электролитного обмена, как гипокалиемия, гипомagneмизм и гипокальциемия (см. раздел 4.2). Было проведено исследование с участием здоровых добровольцев, в котором оценивали влияние на длительность интервала QTc однократных доз вориконазола вплоть до доз, в 4 раза превышающих стандартные суточные дозы. Случаев удлинения интервала выше потенциально клинически значимого порогового значения 500 мсек выявлено не было (см. раздел 5.1).

Реакции на инфузию

При применении лекарственной формы вориконазола для внутривенного введения наблюдались реакции на инфузию, главным образом приливы и тошнота. С учетом степени тяжести симптомов следует рассмотреть возможность прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях при лечении вориконазолом наблюдались случаи серьезных реакций со стороны печени (включая гепатит с клиническими проявлениями, холестаз и фульминантную печеночную недостаточность, в том числе со смертельным исходом). Реакции со стороны печени наблюдались в основном у пациентов с серьезными основными заболеваниями (главным образом гемобластозами). Преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху, наблюдались у пациентов, не имеющих других выявленных факторов риска. Функция печени обычно восстанавливалась после прекращения терапии (см. раздел 4.8).

Мониторинг функции печени

Пациенты, получающие лечение препаратом Вориконазол ТРИВИУМ должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гепатотоксичности. Клиническое наблюдение должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение уровня АСТ и АЛТ) в начале лечения препаратом Вориконазол ТРИВИУМ и по

меньшей мере еженедельно в течение первого месяца терапии. Длительность лечения должна быть максимально короткой, однако, если после оценки пользы и риска терапия продолжается (см. раздел 4.2), при отсутствии изменений биохимических показателей функции печени частота обследования может быть уменьшена до 1 раза в месяц.

При существенном повышении биохимических показателей функции печени Вориконазол ТРИВИУМ следует отменить, если только по заключению врача соотношение риска и пользы лечения у пациента не оправдывает продолжение его применения.

Мониторинг функции печени следует осуществлять как у детей, так и у взрослых.

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

Фототоксичность

Кроме того, применение препарата Вориконазол ТРИВИУМ было связано с реакциями фототоксичности, включая такие реакции, как веснушки, лентиги, актинический кератоз и псевдопорфирия. Существует потенциально повышенный риск кожных реакций/токсичности при одновременном применении фотосенсибилизирующих средств (например, метотрексата и т.д.). При терапии препаратом Вориконазол ТРИВИУМ всем пациентам, включая детей, рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и применять защитные меры в виде ношения защитной одежды и использования солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от солнечных лучей (SPF).

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)

Сообщалось о случаях развития плоскоклеточного рака кожи (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) у пациентов, некоторые из которых имели в анамнезе фототоксические реакции. Если возникают фототоксические реакции, следует получить консультацию различных специалистов, оценить необходимость отмены препарата Вориконазол ТРИВИУМ и применения альтернативных противогрибковых препаратов, а также направить пациента к дерматологу. Тем не менее, если применение препарата Вориконазол ТРИВИУМ будет продлено, для раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи должна регулярно выполняться дерматологическая оценка. Применение препарата Вориконазол ТРИВИУМ следует прекратить, если выявлены предраковые заболевания кожи или плоскоклеточный рак кожи (см. ниже раздел «Длительное лечение»).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении вориконазола были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom — DRESS), которые могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу. При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить препарат Вориконазол ТРИВИУМ при прогрессировании поражения кожи.

Явления со стороны надпочечников

Сообщалось о случаях обратимой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших азолы, включая вориконазол. Надпочечниковая недостаточность была зарегистрирована у пациентов, получавших азолы одновременно с кортикостероидами или без них. У пациентов, получавших азолы без сопутствующего назначения кортикостероидов, надпочечниковая недостаточность связана с прямым угнетением азолами стероидогенеза. У пациентов, получавших кортикостероиды, угнетение вориконазолом их метаболизма, опосредованного цитохромом CYP3A4, может привести к избыточному содержанию кортикостероидов в организме и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5). У пациентов, получавших вориконазол совместно с кортикостероидами, также был

зарегистрирован синдром Кушинга с последующей надпочечниковой недостаточностью или без нее.

Пациенты, проходящие длительную терапию вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид, и интраназальные кортикостероиды), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития дисфункции коры надпочечников как во время терапии, так и после отмены вориконазола (см. раздел 4.5). Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения у них признаков и симптомов синдрома Кушинга или надпочечниковой недостаточности.

Длительное лечение

При длительном применении препарата Вориконазол ТРИВИУМ (в целях терапии или профилактики) в течение более 180 дней (6 месяцев) необходимо тщательно оценивать соотношение риска и пользы, поэтому врачам следует учитывать необходимость ограничения продолжительности применения препарата (см. разделы 4.2 и 5.1).

При длительном применении препарата Вориконазол ТРИВИУМ были зарегистрированы случаи развития плоскоклеточного рака кожи (ПРК) (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) (см. раздел 4.8).

У пациентов, перенесших трансплантацию, сообщалось о случаях неинфекционного периостита с повышением уровня фтористых соединений и щелочной фосфатазы. При появлении у пациента болей в костях и рентгенологических признаков периостита после консультации различных специалистов следует рассмотреть возможность отмены препарата Вориконазол ТРИВИУМ (см. раздел 4.8).

Нежелательные реакции со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях длительно сохранявшихся нежелательных реакций со стороны органа зрения, включая нечеткость зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва (см. раздел 4.8).

Нежелательные реакции со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получавших препарат Вориконазол ТРИВИУМ, наблюдались случаи развития острой почечной недостаточности. Пациенты, получающие вориконазол, могут принимать и другие нефротоксичные лекарственные средства и иметь сопутствующие заболевания, что может приводить к снижению функции почек (см. раздел 4.8).

Мониторинг функции почек

За пациентами следует вести наблюдение с целью выявления признаков нарушения функции почек. Такое наблюдение должно включать лабораторное обследование, в частности определение уровня сывороточного креатинина.

Мониторинг функции поджелудочной железы

Пациенты, особенно детского возраста, с факторами риска развития острого панкреатита (например, недавно проведенная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)) при терапии препаратом Вориконазол ТРИВИУМ должны находиться под тщательным наблюдением. В такой клинической ситуации может рассматриваться возможность контроля уровня сывороточной амилазы или липазы.

Профилактика

При возникновении связанных с применением данного препарата нежелательных реакций (гепатотоксичность, тяжелые кожные реакции, включая фототоксичность и ПРК, тяжелые или длительные нарушения зрения и периостит) следует рассмотреть целесообразность отмены вориконазола и применения альтернативных противогрибковых препаратов.

Фенитоин (субстрат CYP2C9 и сильный индуктор CYP450)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола необходим тщательный контроль уровней фенитоина. Совместного применения вориконазола и фенитоина следует избегать за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Эфавиренз (индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

При совместном применении с эфавирензом дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг каждые 12 часов, а дозу эфавиренза уменьшить до 300 мг каждые 24 часа (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.5).

Глаздегиб (субстрат CYP3A4)

Ожидается, что концентрация глаздегиба в плазме крови, а также риск удлинения интервала QTc будут увеличиваться при совместном применении с вориконазолом (см. раздел 4.5). В случаях, когда совместного применения этих препаратов нельзя избежать, рекомендовано частое проведение электрокардиографии (ЭКГ).

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат CYP3A4)

Ожидается, что концентрация ингибитора тирозинкиназы в плазме крови, а также риск нежелательных реакций будут увеличиваться при совместном применении вориконазола и ингибитора тирозинкиназы, метаболизируемого посредством CYP3A4. В случаях, когда совместного применения этих препаратов невозможно избежать, следует снизить дозу ингибитора тирозинкиназы и проводить тщательный клинический контроль состояния пациента (см. раздел 4.5).

Рифабутин (сильный индуктор CYP450)

При совместном применении рифабутин и вориконазола рекомендуется тщательный контроль показателей общего анализа крови и нежелательных реакций на рифабутин (например, увеита). Следует избегать совместного применения вориконазола и рифабутин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Ритонавир (сильный индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

Следует избегать совместного применения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки), за исключением тех случаев, когда соотношение пользы и риска оправдывает применение у пациента вориконазола (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат CYP3A4, субстрат Р-гликопротеина)

Совместное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку предполагается, что вориконазол значительно увеличивает концентрации эверолимуса. Имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для вынесения рекомендаций по дозированию препарата в этой ситуации (см. раздел 4.5).

Метадон (субстрат CYP3A4)

При совместном применении метадона и вориконазола рекомендуется частый контроль нежелательных реакций и признаков токсичности метадона, включая удлинение интервала QTc, поскольку содержание метадона повышается при совместном применении с вориконазолом. Может потребоваться снижение дозы метадона (см. раздел 4.5).

Опиаты короткого действия (субстраты CYP3A4)

При совместном применении с вориконазолом алфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, подобных по структуре алфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанила), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы

перечисленных опиатов (см. раздел 4.5). Поскольку при совместном применении алфентанила с вориконазолом период полувыведения алфентанила увеличивается в 4 раза, а также учитывая тот факт, что согласно опубликованным данным одного независимого исследования, одновременное применение фентанила и вориконазола приводило к увеличению среднего значения площади под кривой ($AUC_{0-\infty}$) фентанила, может потребоваться частый мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением опиатов (включая более длительный мониторинг дыхательной функции).

Опиаты длительного действия (субстраты CYP3A4)

При совместном применении с вориконазолом оксикодона и других опиатов длительного действия, метаболизируемых CYP3A4 (например, гидрокодона), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы перечисленных опиатов. Может потребоваться частый контроль нежелательных реакций, связанных с применением опиатов (см. раздел 4.5).

Флуконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Совместное применение вориконазола и флуконазола приводило к значительному увеличению максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и AUC_t вориконазола у здоровых добровольцев. Неизвестно, какое снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола привело бы к исчезновению данного эффекта. При применении вориконазола непосредственно после флуконазола рекомендуется осуществлять мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 221 мг натрия на флакон, что эквивалентно 11 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Циклодекстрин

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит циклодекстрины (3200 мг циклодекстринов в каждом флаконе, что эквивалентно 160 мг/мл при восстановлении в 20 мл), которые могут влиять на свойства (например, токсичность) действующего вещества и других лекарственных препаратов. Вопросы безопасности циклодекстринов были учтены при разработке и оценке безопасности лекарственного препарата.

Поскольку циклодекстрины выводятся из организма через почки, у пациентов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени может происходить накопление циклодекстрина.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей младше 2 лет не установлена (см. разделы 4.8 и 5.1). Вориконазол показан детям в возрасте от двух лет и старше. Более высокая частота повышения уровней печеночных ферментов наблюдалась у пациентов детского возраста (см. раздел 4.8). Функцию печени следует контролировать и у детей, и у взрослых. При пероральном применении биодоступность препарата может быть снижена у детей в возрасте от 2 до 12 лет с мальабсорбцией и очень низкой относительно возрастной нормы массой тела. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

Серьезные кожные нежелательные реакции у детей (включая ПРК)

Частота развития фототоксических реакций у детей выше. Учитывая возможность развития ПРК, в этой популяции пациентов оправдано применение строгих мер по защите от воздействия ультрафиолетового облучения. При развитии у детей явлений, связанных с

фотостарением кожи, таких как лентиго или веснушки, даже после прекращения терапии рекомендуется избегать воздействия ультрафиолетового облучения и продолжать последующее дерматологическое наблюдение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вориконазол метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) и ингибирует их активность. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут, соответственно, повышать или понижать концентрации вориконазола в плазме крови, а также существует вероятность повышения вориконазолом плазменных концентраций веществ, метаболизируемых этими изоферментами цитохрома P450, в частности, для веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, поскольку вориконазол является сильным ингибитором изофермента CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу ниже).

Исследования взаимодействия лекарственных средств были проведены с участием здоровых взрослых лиц мужского пола с многократным пероральным приемом вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесной концентрации. Эти результаты актуальны и для других групп пациентов и способов введения препарата.

Вориконазол следует с осторожностью применять с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc. Также противопоказано совместное применение вориконазола с веществами, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (куда относятся некоторые антигистаминные препараты, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин), концентрации которых в плазме крови он может увеличивать (см. ниже и раздел 4.3).

Таблица взаимодействия лекарственных средств

Взаимодействия между вориконазолом и другими лекарственными средствами перечислены в таблице ниже.

Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90 % доверительном интервале соотношения средних геометрических значений и означает «в пределах» ($\leftrightarrow$), «ниже» ($\downarrow$) или «выше» ($\uparrow$) диапазона 80–125 %. Звездочка (*) указывает на двустороннее взаимодействие. AUC_τ, AUC_t и AUC_{0-∞} обозначают площадь под кривой на протяжении интервала времени между введением двух доз, со времени 0 до первой поддающейся обнаружению концентрации и со времени 0 до бесконечности, соответственно.

Взаимодействия в таблице представлены в следующем порядке: препараты, противопоказанные к одновременному применению; препараты, требующие коррекции дозы или тщательного клинического и/или биологического мониторинга, и препараты, не обладающие существенным фармакокинетическим взаимодействием, но взаимодействие с которыми представляет клинический интерес в этой терапевтической области.

Таблица 3. Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при их одновременном применении

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин (субстраты CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, повышенные концентрации данных лекарственных средств в плазме крови могут привести к	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
	удлинению интервала QTc и, в редких случаях, к возникновению желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes).	
Карбамазепин и барбитураты длительного действия (включая, но не ограничиваясь: фенobarбитал, мефobarбитал) (<i>сильные индукторы CYP450</i>)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, карбамазепин и барбитураты длительного действия значительно снижают концентрации вориконазола в плазме крови.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) (<i>индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4</i>) Эфавиренз в дозе 400 мг 1 раз в сутки одновременно с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки*	C _{max} эфавиренза ↑ на 38 % AUC _τ эфавиренза ↑ на 44 % C _{max} вориконазола ↓ на 61 % AUC _τ вориконазола ↓ на 77 %	Применение вориконазола в стандартных дозах с эфавирензом в дозе 400 мг 1 раз в сутки или выше противопоказано (см. раздел 4.3).
Эфавиренз в дозе 300 мг 1 раз в сутки одновременно с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки*	По сравнению с эфавирензом в дозе 600 мг 1 раз в сутки: C _{max} эфавиренза ↔ AUC _τ эфавиренза ↑ на 17 % По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: C _{max} вориконазола ↑ на 23 % AUC _τ вориконазола ↓ на 7 %	Вориконазол может применяться совместно с эфавирензом, если поддерживающая доза вориконазола повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом возвращаются к применению эфавиренза в начальной дозе (см. разделы 4.2 и 4.4).
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь: эрготамин и дигидроэрготамин) (<i>субстраты CYP3A4</i>)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может приводить к повышению концентраций алкалоидов спорыньи в плазме и, как следствие, к эрготизму.	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Луразидон (субстрат CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может существенно повышать концентрации луразидона в плазме крови.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол (субстрат CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может существенно повышать концентрации налоксегола в плазме крови.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин (сильный индуктор CYP450) 300 мг 1 раз в сутки 300 мг 1 раз в сутки (при совместном применении с вориконазолом в дозе 350 мг 2 раза в сутки)* 300 мг 1 раз в сутки (при совместном применении с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 69 % AUC_{τ} вориконазола ↓ на 78 % По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↓ на 4 % AUC_{τ} вориконазола ↓ на 32 % $C_{\max}$ рифабутина ↑ на 195 % AUC_{τ} рифабутина ↑ на 331 % По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 104 % AUC_{τ} вориконазола ↑ на 87 %	Следует избегать совместного применения вориконазола и рифабутина, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Поддерживающая доза вориконазола может быть увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или с 200 мг до 350 мг перорально 2 раза в сутки (со 100 мг до 200 мг перорально 2 раза в сутки у пациентов с массой тела менее 40 кг) (см. раздел 4.2). При совместном применении рифабутина и вориконазола рекомендуется тщательный контроль показателей общего анализа крови и нежелательных реакций на рифабутин (например, увеита).
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) (сильный индуктор CYP450)	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 93 % AUC_{τ} вориконазола ↓ на 96 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Рекомендации

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
		рекомендуется тщательный мониторинг признаков токсичности.
Флуконазол (200 мг 1 раз в сутки) (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)	$C_{\max}$ вориконазола ↑ на 57 % AUC_{τ} вориконазола ↑ на 79 % Изменения $C_{\max}$ и AUC_{τ} флуконазола не установлены	Неизвестно, снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола привело бы к исчезновению данного эффекта. При применении вориконазола непосредственно после флуконазола рекомендуется проводить мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола.
Фенитоин (субстрат CYP2C9 и сильный индуктор CYP450) 300 мг 1 раз в сутки 300 мг 1 раз в сутки (при совместном применении с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 49 % AUC_{τ} вориконазола ↓ на 69 % $C_{\max}$ фенитонина ↑ на 67 % AUC_{τ} фенитонина ↑ на 81 % По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 34 % AUC_{τ} вориконазола ↑ на 39 %	Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Рекомендуется тщательный контроль уровней фенитоина в плазме крови. Фенитоин может применяться совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза вориконазола увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или с 200 мг до 400 мг перорально 2 раза в сутки (со 100 мг до 200 мг перорально 2 раза в сутки у пациентов с массой тела менее 40 кг) (см. раздел 4.2).
Летермовир (индуктор CYP2C9 и CYP2C19)	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 39 % AUC_{0-12} вориконазола ↓ на 44 % C_{12} вориконазола ↓ на 51 %	Если нет возможности избежать совместного применения вориконазола и летермовира, следует контролировать снижение эффективности вориконазола.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Флуклоксациллин (индуктор CYP450)	Сообщалось о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови.	Если нельзя избежать совместного применения вориконазола с флуклоксациллином, следует контролировать снижение эффективности вориконазола (например, с помощью терапевтического лекарственного мониторинга); может потребоваться повышение дозы вориконазола.
Глаздегиб (субстрат CYP3A)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, повышает концентрации глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QTc.	Если нельзя избежать совместного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ (см. раздел 4.4)
Ингибиторы тирозинкиназы (включая, но не ограничиваясь: акситиниб, бозутиниб, кабозанитиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) (субстраты CYP3A)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрации в плазме крови ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если нельзя избежать совместного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (см. раздел 4.4)
Антикоагулянты Варфарин (однократный прием в дозе 30 мг совместно с вориконазолом 300 мг 2 раза в сутки) (субстрат CYP2C9) Другие пероральные кумарины (включая, но не ограничиваясь: фенпрокумон, аценокумарол) (субстраты CYP2C9 и CYP3A4)	Максимальное увеличение протромбинового времени – приблизительно в 2 раза. Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрации кумаринов в плазме, что может привести к увеличению протромбинового времени.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или других соответствующих показателей коагуляции; дозу антикоагулянтов следует скорректировать соответствующим образом.
Ивакафтор (субстрат CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
	не проводились, вориконазол, вероятно, повышает плазменные концентрации ивакафтора одновременно с риском повышения вероятности развития нежелательных реакций.	
Бензодиазепины (субстраты CYP3A4) Мидазолам (0,05 мг/кг внутривенно однократно) Мидазолам (7,5 мг/кг перорально однократно) Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолам, алпразолам)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: AUC _{0-∞} мидазолама ↑ в 3,7 раза. Согласно данным опубликованного независимого исследования: C _{max} мидазолама ↑ в 3,8 раза AUC _{0-∞} мидазолама ↑ в 10,3 раза Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, повышает плазменные концентрации других бензодиазепинов, метаболизируемых CYP3A4, что, в свою очередь, приводит к длительному седативному эффекту.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепинов.
Иммунодепрессанты (субстраты CYP3A4) Сиролимус (разовая доза 2 мг) Эверолимус (также субстрат P-гликопротеина)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: C _{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раза AUC _{0-∞} сиролимуса ↑ в 11 раз Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, существенно повышает концентрации эверолимуса в плазме крови.	Совместное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение эверолимуса и вориконазола не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса (см. раздел 4.4).

Рекомендации

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Метадон (32–100 мг 1 раз в сутки) (субстрат CYP3A4)	$C_{\max}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ на 31 % AUC_{τ} R-метадона (активного метаболита) ↑ на 47 % $C_{\max}$ S-метадона ↑ на 65 % AUC_{τ} S-метадона ↑ на 103 %	Рекомендуются частый контроль нежелательных реакций и выявление признаков токсичности метадона, включая удлинение интервала QTc. Может потребоваться снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (субстраты CYP2C9) Ибупрофен (разовая доза 400 мг) Диклофенак (разовая доза 50 мг)	$C_{\max}$ S-ибупрофена ↑ на 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ на 100 % $C_{\max}$ диклофенака ↑ на 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ на 78 %	Рекомендуются частый контроль нежелательных реакций и признаков токсичности, вызванных НПВС. Может потребоваться снижение дозы НПВС.
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)* (ингибитор CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4)	$C_{\max}$ омепразола ↑ на 116 % AUC_{τ} омепразола ↑ на 280 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 15 % AUC_{τ} вориконазола ↑ на 41 % Вориконазол может также ингибировать метаболизм и других ингибиторов протонного насоса, являющихся субстратами CYP2C19, что может привести к повышению концентраций этих лекарственных средств в плазме крови.	Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. В случае начала терапии вориконазолом у пациентов, уже получающих омепразол в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снизить дозу омепразола вдвое.
Пероральные контрацептивы* (субстраты CYP3A4; ингибиторы CYP2C19) Норэтистерон / этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг 1 раз в сутки)	$C_{\max}$ этинилэстрадиола ↑ на 36 % AUC_{τ} этинилэстрадиола ↑ на 61 % $C_{\max}$ норэтистерона ↑ на 15 % AUC_{τ} норэтистерона ↑ на 53 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 14 % AUC_{τ} вориконазола ↑ на 46 %	Помимо мониторинга нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола, рекомендуется мониторинг и нежелательных реакций, связанных с применением оральных контрацептивов.
Опиаты короткого действия (субстраты CYP3A4) Алфентанил (20 мкг/кг однократно при совместном применении с налоксоном)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, подобных по структуре алфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например,

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Фентанил (разовая доза 5 мкг/кг)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: AUC _{0-∞} фентанила ↑ в 1,34 раза	суфентанила). Рекомендуется проведение расширенного и частого контроля с целью выявления признаков угнетения дыхательной функции и других нежелательных реакций, связанных с применением опиатов.
Статины (например, ловастатин) (субстраты CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол повышает плазменные концентрации статинов, метаболизируемых CYP3A4, что, в свою очередь, может привести к рабдомиолизу.	В случаях, когда невозможно избежать совместного применения вориконазола и статинов, метаболизируемых CYP3A4, следует рассмотреть необходимость снижения дозы статинов.
Препараты сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь: толбутамид, глипизид, глибурид) (субстраты CYP2C9)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, повысит концентрации препаратов сульфонилмочевины в плазме и вызовет гипогликемию.	Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь: винкристин и винбластин) (субстраты CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может повысить концентрации алкалоидов барвинка в плазме и привести к нейротоксичности.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (включая, но не ограничиваясь: саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* (субстраты и ингибиторы CYP3A4)	Клинические исследования не проводились. Результаты исследований <i>in vitro</i> указывают на то, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, а ингибиторы протеазы ВИЧ в свою очередь могут ингибировать метаболизм вориконазола.	Может потребоваться тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности препарата, а также коррекция дозы.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не	Клинические исследования не проводились. Результаты исследований <i>in vitro</i> указывают на то, что ННИОТ могут	Может потребоваться тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
ограничиваясь: делавирдин, невирапин)* (субстраты, ингибиторы CYP3A4 или индукторы CYP450)	ингибировать метаболизм вориконазола, а вориконазол может ингибировать метаболизм ННИОТ. Данные о влиянии эфавиренза на вориконазол позволяют сделать вывод о том, что метаболизм вориконазола может усиливаться под действием ННИОТ.	токсичности и/или отсутствия эффективности препарата, а также коррекция дозы.
Третиноин (субстраты CYP3A4)	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрацию третиноина и повышать риск нежелательных реакций (таких как псевдоопухоль головного мозга, гиперкальциемия).	Во время лечения вориконазолом и после его отмены рекомендуется коррекция дозы третиноина.
Циметидин (400 мг 2 раза в сутки) (неспецифический ингибитор CYP450, повышает рН желудочного содержимого)	$C_{\max}$ вориконазола ↑ на 18 % AUC_t вориконазола ↑ на 23 %	Коррекция дозы не требуется.
Дигоксин (0,25 мг 1 раз в сутки) (субстрат Р-гликопротеина)	$C_{\max}$ дигоксина ↔ AUC_t дигоксина ↔	Коррекция дозы не требуется.
Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) (ингибитор и субстрат CYP3A4)	$C_{\max}$ индинавира ↔ AUC_t индинавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↔ AUC_t вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется.
Макролидные антибиотики Эритромицин (1 г 2 раза в сутки) (ингибитор CYP3A4) Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки)	$C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ $C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ Воздействие вориконазола на эритромицин или азитромицин неизвестно.	Коррекция дозы не требуется.
Микофеноловая кислота (1 г однократно)	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекция дозы не требуется.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
<i>(субстрат уридин-5'-дифосфат-глюкуронил-трансферазы)</i>		
Кортикостероиды Преднизолон (разовая доза 60 мг) <i>(субстрат CYP3A4)</i>	$C_{\max}$ преднизолона ↑ на 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднизолона ↑ на 34 %	Коррекция дозы не требуется. Пациенты, проходящие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид и интраназальные кортикостероиды), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития дисфункции коры надпочечников, как во время лечения, так и после отмены вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) <i>(повышает pH желудочного содержимого)</i>	$C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины репродуктивного возраста при применении вориконазола должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Данных о применении препарата Вориконазол ТРИВИУМ у беременных женщин недостаточно.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Вориконазол ТРИВИУМ не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Лактация

Данные о проникновении вориконазола в грудное молоко отсутствуют. При начале лечения препаратом Вориконазол ТРИВИУМ грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

В исследовании на крысах не отмечалось нарушения репродуктивной функции самцов и самок (см. раздел 5.3).

Возможный риск для человека неизвестен.

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

Вориконазол ТРИВИУМ оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая нечеткость зрения, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или светобоязнь. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать потенциально опасных действий, например управления транспортными средствами или работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности вориконазола для взрослых установлен на основе объединенной базы данных о безопасности, полученных у более чем 2000 пациентов (включая 1603 взрослых пациента в исследованиях с применением вориконазола для лечения) и дополнительно 270 взрослых пациентов в исследованиях с применением вориконазола для профилактики). Эти пациенты представляют собой разнородную группу, включающую лиц с гемобластомами, ВИЧ-инфицированных лиц с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, лиц без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровых добровольцев.

К наиболее частым нежелательным реакциям относились зрительные нарушения, пирексия, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферический отек, отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, респираторный дистресс-синдром и абдоминальная боль.

Нежелательные реакции были обычно легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола при соответствующем анализе данных не выявлено.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции любой причинной обусловленности и их частотные категории в соответствии с системно-органным классом у 1873 взрослых из объединенных терапевтического (1603) и профилактического (270) исследований, поскольку большинство из них носило открытый характер.

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. 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 невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции у получавших вориконазол пациентов

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Синусит
	Нечасто	Псевдомембранозный колит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПРК) (включая ПРК <i>in situ</i> или болезнь Боуэна)*.**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), лейкопения, анемия
	Нечасто	Недостаточность костного мозга, лимфаденопатия, эозинофилия
	Редко	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
	Редко	Анафилактоидная реакция
Эндокринные нарушения	Нечасто	Недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз
	Редко	Гипертиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Периферический отек
	Часто	Гипогликемия, гипокалиемия, гипонатриемия
Психические нарушения	Часто	Депрессия, галлюцинации, тревожность, бессонница, тревожное возбуждение, спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Судороги, обморок, тремор, гипертония (включая ригидность затылочных мышц и тетанию), парестезия, сонливость, головокружение
	Нечасто	Отек головного мозга, энцефалопатия (включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию и метаболическую энцефалопатию), экстрапирамидное расстройство (включая акатизию и паркинсонизм), периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия
	Редко	Печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре, нистагм
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Зрительные нарушения (см. пункт «Зрительные нарушения» в разделе 4.8)
	Часто	Кровоизлияние в сетчатку
	Нечасто	Нарушение со стороны зрительного нерва (в течение пострегистрационного периода был зарегистрирован случай продолжительного неврита зрительного нерва; см. раздел 4.4), отек диска

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		зрительного нерва (см. раздел 4.4), окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит
	Редко	Атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Тугоухость, вертиго, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия
	Нечасто	Фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, наджелудочковая тахикардия.
	Редко	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes), полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловый ритм
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия, флебит
	Нечасто	Тромбофлебит, лимфангит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Нарушение дыхания (включая диспноэ и одышку при физической нагрузке)
	Часто	Острый респираторный дистресс-синдром, отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, рвота, боль в животе, тошнота
	Часто	Хейлит, диспепсия, запор, гингивит
	Нечасто	Перитонит, панкреатит, отекий язык, дуоденит, гастроэнтерит, глоссит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Отклонение от нормы биохимических показателей функции печени
	Часто	Желтуха, холестатическая желтуха, гепатит (включая лекарственное поражение печени, токсический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени и гепатотоксичность)
	Нечасто	Печеночная недостаточность, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
	Часто	Эксфолиативный дерматит, алопеция, макулопапулезная сыпь, зуд, эритема, фототоксичность**
	Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), пурпура, крапивница, аллергический дерматит, папулезная сыпь, макулезная сыпь, экзема
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.4), ангионевротический отек, актинический

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		кератоз*, псевдопорфирия, многоформная эритема, псориаз, лекарственная сыпь
	Частота неизвестна	Кожная красная волчанка*, веснушки*, лентиго*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Артрит, 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	Пирексия
	Часто	Боль в грудной клетке, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек слизистой ротовой полости), астения, озноб
	Нечасто	Реакция в месте инфузии, гриппоподобное заболевание
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышенный уровень креатинина в крови
	Нечасто	Повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень холестерина в крови

*Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

**Категория частоты основана на результатах наблюдательного исследования с использованием реальных данных из вторичных источников информации в Швеции.

Описание отдельных нежелательных реакций

Зрительные нарушения

В рамках клинических исследований очень частыми нежелательными реакциями, связанными с вориконазолом, были зрительные нарушения (включая нечеткое зрение, светобоязнь, хлоропсию, хромотопсию, цветовую слепоту, цианопсию, нарушение со стороны органа зрения, наличие в поле зрения радужных кружков, ночную слепоту, осциллопсию, фотопсию, мерцательную скотому, снижение остроты зрения, яркость зрительного восприятия, дефект поля зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсию). Эти зрительные нарушения имели преходящий характер и были полностью обратимы, самостоятельно разрешались в большинстве случаев в течение 60 минут и не оставляли после себя каких-либо клинических значимых последствий в отдаленном периоде. При повторном применении вориконазола отмечалось ослабление их выраженности. Нарушения зрения, как правило, были легко выражены, редко требовали прекращения лечения и не приводили к каким-либо последствиям в отдаленном периоде. Нарушения зрения могут быть обусловлены более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или более высокими дозами.

Механизм развития зрительных нарушений неизвестен, хотя, вероятнее всего, их возникновение связано с действием препарата на сетчатку. При изучении влияния вориконазола на функцию сетчатки в исследовании с участием здоровых добровольцев было выявлено снижение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ) на фоне приема вориконазола. С помощью ЭРГ измеряют электрический ток в сетчатке. Изменения на ЭРГ не прогрессировали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола.

В период пострегистрационного применения сообщалось о случаях продолжительных нежелательных реакций со стороны органа зрения (см. раздел 4.4).

Кожные реакции

У пациентов, получавших вориконазол в клинических исследованиях, очень часто отмечались кожные реакции, однако эти пациенты имели серьезные основные заболевания и одновременно принимали другие лекарственные средства. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной степени тяжести. Во время лечения препаратом Вориконазол ТРИВИУМ у пациентов возникали тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР), такие как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) (нечасто), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (редко), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (редко) и многоформная эритема (редко) (см. раздел 4.4).

При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить препарат Вориконазол ТРИВИУМ при прогрессировании поражения кожи. Сообщалось о таких реакциях фоточувствительности, как веснушки, лентиго и актинический кератоз, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях плоскоклеточного рака кожи (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) у пациентов, получавших препарат Вориконазол ТРИВИУМ в течение длительного времени; механизм возникновения опухоли неизвестен (см. раздел 4.4).

Биохимические показатели функции печени

Общая частота повышения уровня трансаминаз более, чем в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) (что не обязательно было нежелательной реакцией) у пациентов, получавших вориконазол в ходе клинических исследований, составляет 18 % (319/1768) у взрослых и 25,8 % (73/283) у пациентов детского возраста, получавших вориконазол в терапевтических и профилактических целях совокупно. Отклонения от нормы биохимических показателей функции печени могут быть связаны с более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или более высокими дозами. В большинстве случаев биохимические показатели функции печени нормализовывались при продолжении лечения без изменения дозы или после коррекции дозы, в том числе после отмены терапии.

При применении вориконазола имели место случаи серьезной гепатотоксичности у пациентов с другими серьезными основными заболеваниями. Гепатотоксичность проявлялась в виде желтухи, гепатита и печеночной недостаточности с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Реакции на инфузию

При внутривенном введении вориконазола здоровым добровольцам во время инфузии наблюдались анафилактикоидные реакции, включая приливы, лихорадку, потливость, тахикардию, чувство стеснения в груди, одышку, обморочное состояние, тошноту, кожный зуд и сыпь. Эти симптомы появлялись сразу после начала инфузии (см. раздел 4.4).

Профилактика

В ходе открытого сравнительного многоцентрового исследования для сравнения вориконазола и итраконазола как средств первичной профилактики у взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ, окончательная отмена препарата по причине нежелательных реакций была зарегистрирована у 39,3 % пациентов в группе вориконазола по сравнению с 39,6 % пациентов в группе итраконазола. Нежелательные реакции со стороны печени, возникшие после начала лечения и требовавшие окончательной отмены препарата исследования, наблюдались у 50 пациентов (21,4 %), получавших вориконазол, и у 18 пациентов (7,1 %), получавших итраконазол.

Дети

Безопасность вориконазола изучалась в клинических исследованиях у 288 детей в возрасте от 2 до 12 лет (169) и в возрасте от 12 до 18 лет (119), которые получали вориконазол для профилактики (183) и лечения (105). Безопасность вориконазола также дополнительно

исследовалась у 158 детей в возрасте от 2 до 12 лет в программах применения незарегистрированного препарата в индивидуальном порядке. В целом профиль безопасности вориконазола у пациентов детского возраста был аналогичен таковому у взрослых. Однако у пациентов детского возраста, по сравнению со взрослыми, в клинических исследованиях наблюдалась тенденция к более высокой частоте повышения уровня печеночных ферментов, отмеченной как нежелательная реакция (повышение уровня трансаминаз на 14,2 % у детей по сравнению с 5,3 % у взрослых). Данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у детей кожные реакции (особенно эритема) могут встречаться чаще, чем у взрослых. У 22 пациентов младше 2 лет, получавших вориконазол в программе применения незарегистрированного препарата при неэффективности других методов лечения, наблюдались следующие нежелательные реакции (для которых не может быть исключена связь с вориконазолом): реакция светочувствительности (1), аритмия (1), панкреатит (1), повышение уровня билирубина в крови (1), повышение уровня печеночных ферментов (1), сыпь (1) и отек диска зрительного нерва (1). В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях панкреатита у детей.

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, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Известно о 3 случаях случайной передозировки вориконазолом в ходе клинических исследований. Все случаи наблюдались у детей, получивших вориконазол внутривенно в дозе, в пять раз превышавшей рекомендованную.

Симптомы

Единственной нежелательной реакцией была светобоязнь длительностью 10 минут.

Лечение

Антидот вориконазола неизвестен.

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, бетадекса сульфобутилат натрия – с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола и бетадекса сульфобутилата натрия 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 – это противогрибковый препарат триазольной группы. Основным механизмом действия вориконазола заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс, возможно, лежит в основе противогрибкового действия вориконазола. Показано, что вориконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р450 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 отклонением от нормы биохимических показателей функции печени, а также зрительными нарушениями.

Клиническая эффективность и безопасность

Вориконазол *in vitro* демонстрирует широкий спектр противогрибковой активности в отношении *Candida spp.* (включая резистентные к флуконазолу штаммы *C. krusei* и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидное действие в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus spp.* Кроме того, в условиях *in vitro* вориконазол обладает противогрибковым действием против новых патогенных грибов, например, грибов *Scedosporium spp.* или *Fusarium spp.*, имеющих ограниченную чувствительность к существующим противогрибковым средствам.

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

Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол (часто с частичным или полным ответом), включали в себя отдельные случаи инфекций, вызванных *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, а также *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 инфекции, вызванные *T. beigeli*.

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

Выявлена также активность вориконазола *in vitro* в отношении *Curvularia spp.* и *Sporothrix spp.*

Пограничные значения

Перед началом терапии необходимо получить образцы грибковой культуры и провести другие надлежащие лабораторные исследования (серологические, гистопатологические) для выделения и идентификации патогенных микроорганизмов-возбудителей инфекции. Терапия может быть начата до получения результатов культурального и других лабораторных исследований, однако после получения этих результатов противомикробное лечение следует соответствующим образом скорректировать.

К видам, которые чаще всего служат причиной грибковых инфекций у человека, относятся *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, причем для всех этих видов минимальная ингибирующая концентрация (МИК) вориконазола составляет менее 1 мг/л.

Однако активность вориконазола *in vitro* в отношении видов рода *Candida* не одинакова. В частности, МИК вориконазола для резистентных к флуконазолу штаммов *C. glabrata* пропорционально выше, чем для штаммов, чувствительных к флуконазолу. Таким образом, необходимо идентифицировать *Candida* до уровня вида. При возможности выполнения исследования по определению чувствительности грибов к противогрибковым препаратам полученные значения МИК могут интерпретироваться с использованием критериев границ чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам (EUCAST).

Таблица 5. Границы чувствительности согласно EUCAST

Виды <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i>	Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) (мг/л)	
	≤ Ч (чувствительные)	> У (устойчивые)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Данных недостаточно (ДН)	ДН
<i>Candida krusei</i>	ДН	ДН
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ДН	ДН
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения для <i>Candida</i> ³	ДН	ДН
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ДН ⁵	ДН ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ДН ⁵	ДН ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ДН ⁵	ДН ⁵
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения ⁶	ДН	ДН

¹ Штаммы с величинами МИК выше пограничного значения чувствительности / промежуточной чувствительности (Ч/П) выявлялись редко или не выявлялись вообще. Идентификацию любого из таких изолятов и исследование его чувствительности к противогрибковым средствам необходимо выполнить повторно и в случае подтверждения полученного результата изолят следует направить в поверочную лабораторию. До получения объективных данных о клиническом ответе для подтвержденных изолятов с МИК выше текущего пограничного значения устойчивости эти изоляты должны сообщаться как устойчивые. Клинический ответ 76 % был достигнут при инфекциях, вызванных перечисленными ниже видами возбудителей, когда значения МИК были ниже или равны эпидемиологическим граничным значениям. Поэтому популяции *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* дикого типа считаются чувствительными.

² Эпидемиологические пороговые значения (ECOFF) для этих видов в целом выше, чем для *C. albicans*.

Виды <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i>	Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) (мг/л)	
	≤ Ч (чувствительные)	> У (устойчивые)
³ Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения определялись главным образом на основе данных фармакокинетики и фармакодинамики и не зависят от распределения МИК конкретных видов <i>Candida</i> . Они предназначены только для организмов, у которых нет определенных пограничных значений чувствительности. ⁴ Разрешение / удостоверение на временное использование / применение – 2. Укажите букву R со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (неинвазивные формы инфекций) вориконазол может использоваться при условии достаточного воздействия». ⁵ ECOFF для этих видов, как правило, на одно двукратное разведение выше, чем для <i>A. fumigatus</i> . ⁶ Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения не были определены.		

Опыт клинического применения

В рамках данного раздела положительный результат применения препарата определяется как полный или частичный ответ на лечение.

Инфекции, вызванные *Aspergillus*: эффективность у пациентов с аспергиллезом и неблагоприятным прогнозом

В условиях *in vitro* вориконазол проявляет противогрибковое действие против разных видов рода *Aspergillus*. Эффективность вориконазола и его положительное влияние на выживаемость в сравнении со стандартной терапией амфотерицином В при первичном лечении острого инвазивного аспергиллеза были показаны в открытом, рандомизированном, многоцентровом исследовании с участием 277 пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших лечение в течение 12 недель. Вориконазол вводили внутривенно в виде насыщающей дозы 6 мг/кг каждые 12 часов в течение первых 24 часов, а затем в виде поддерживающей дозы 4 мг/кг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. Далее можно было перейти к получению препарата перорально в дозе 200 мг каждые 12 часов. Медианная продолжительность внутривенной терапии вориконазолом составляла 10 дней (диапазон 2–85 дней). Медианная продолжительность пероральной терапии вориконазолом после в/в терапии составляла 76 дней (диапазон 2–232 дня).

Удовлетворительный общий ответ (полное или частичное исчезновение всех ассоциированных признаков, симптомов и рентгенографических/бронхоскопических изменений, имевшихся на исходном уровне) наблюдался у 53 % пациентов, получавших вориконазол, по сравнению с 31 % пациентов, получавших препарат сравнения. Выживаемость пациентов на протяжении 84-дневного периода на фоне применения вориконазола была статистически значимо выше, чем на фоне применения препарата сравнения, при этом были продемонстрированы клинически и статистически значимые преимущества вориконазола как в плане продолжительности периода до наступления смерти, так и в плане продолжительности периода до отмены препарата в связи с его токсичностью.

Это исследование подтвердило результаты предыдущего проспективного исследования, в котором был получен положительный результат у пациентов с факторами риска неблагоприятного прогноза, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и, особенно, церебральные инфекции (обычно сопровождающиеся почти 100 % летальностью).

Эти исследования включали случаи аспергиллеза головного мозга, придаточных пазух носа, легких и диссеминированной инфекции у пациентов после трансплантации костного мозга и органов, у пациентов с гемобластомами, другими злокачественными опухолями и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Кандидемия у пациентов без нейтропении

Эффективность вориконазола в сравнении с амфотерицином В с последующим применением флуконазола в качестве первичной терапии кандидемии была продемонстрирована в открытом сравнительном исследовании. В исследовании участвовали 370 пациентов без

нейтропении (старше 12 лет) с подтвержденной кандидемией, из которых 248 получали вориконазол. Девять пациентов в группе вориконазола и 5 пациентов в группе амфотерицина В с последующим применением флуконазола также имели грибковую инфекцию глубоких тканей, подтвержденную микологическим исследованием. Пациенты с почечной недостаточностью в это исследование не включались. Медианная продолжительность лечения составляла 15 дней в обеих группах лечения. В соответствии с проведенной комитетом по анализу данных (КАД) оценкой результатов, которые были маскированы в отношении исследовавшегося лекарственного препарата, при первичном анализе благоприятный ответ определялся как исчезновение или ослабление всех клинических признаков и симптомов инфекции с отсутствием грибов рода *Candida* в крови и в инфицированных участках глубоких тканей через 12 недель после окончания терапии (ОТ). Пациенты, не прошедшие оценку через 12 недель после ОТ, рассматривались как не ответившие на лечение. В этом анализе благоприятный ответ наблюдался у 41 % пациентов в обеих группах лечения.

При вторичном анализе, в котором использовались результаты оценки ответа КАД в самую последнюю временную точку (ОТ или через 2, 6 или 12 недель после ОТ), частота благоприятного ответа на терапию вориконазолом и амфотерицином В с последующим применением флуконазола составляла 65 % и 71 %, соответственно.

Результаты оценки исследователем удачного исхода лечения в каждой из названных временных точек приводятся в следующей таблице.

Таблица 6. Исходы лечения по временным точкам

Временная точка	Вориконазол (N = 248)	Амфотерицин В → флуконазол (N = 122)
ОТ	178 (72 %)	88 (72 %)
2 недели после ОТ	125 (50 %)	62 (51 %)
6 недель после ОТ	104 (42 %)	55 (45 %)
12 недель после ОТ	104 (42 %)	51 (42 %)

Тяжелые рефрактерные инфекции, вызванные видами *Candida*

В клиническом исследовании приняли участие 55 пациентов с тяжелыми рефрактерными системными инфекциями, вызванными видами *Candida* (включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивного кандидоза), у которых предыдущая противогрибковая терапия, в частности флуконазолом, была неэффективной. Благоприятный ответ на лечение вориконазолом наблюдался у 24 пациентов (у 15 пациентов полный ответ, у 9 пациентов частичный ответ). У пациентов, инфицированных резистентными к флуконазолу штаммами, не принадлежащими к виду *albicans*, благоприятный ответ на лечение наблюдался у 3 из 3 пациентов, инфицированных *C. krusei* (полный ответ), и у 6 из 8 пациентов, инфицированных *C. glabrata* (у 5 – полный ответ, у 1 – частичный ответ). Данные о клинической эффективности подтверждались немногочисленными результатами определения чувствительности возбудителей к препарату.

Инфекции, вызванные грибами рода *Scedosporium* и *Fusarium*

Была продемонстрирована эффективность вориконазола против следующих редких патогенных грибов.

Грибы рода *Scedosporium*: успешное лечение вориконазолом было зарегистрировано у 16 (у 6 – полный ответ, у 10 – частичный) из 28 пациентов с инфекцией, вызванной *S. apiospermum*, и у 2 (у обоих пациентов частичный ответ) из 7 пациентов с инфекцией, вызванной *S. prolificans*. Кроме того, положительный ответ на лечение отмечен у 1 из 3 пациентов с инфекциями, вызванными более чем одним микроорганизмом, включая *Scedosporium spp.*

Грибы рода *Fusarium*: семь (3 пациента с полным ответом и 4 пациента с частичным) из 17 пациентов были успешно пролечены вориконазолом. У 3 из этих 7 пациентов наблюдалась инфекция глаз, у 1 – инфекция придаточных пазух носа и у 3 пациентов – диссеминированная инфекция. Еще 4 пациента с фузариозом были инфицированы несколькими возбудителями; у 2 из этих пациентов исход лечения был удачным.

У большинства пациентов, получавших вориконазол для лечения вышеуказанных редких инфекций, наблюдалась непереносимость применявшейся ранее противогрибковой терапии или устойчивость к ней.

Первичная профилактика инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) – эффективность при применении у реципиентов ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ

Вориконазол сравнивали с итраконазолом при применении в качестве первичной профилактики в ходе открытого, сравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. Благоприятным результатом лечения считалась возможность продолжать профилактическое применение исследуемого препарата на протяжении 100 дней после трансплантации ГСК (без перерыва длительностью > 14 дней) и выживаемость без подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении 180 дней после трансплантации ГСК. В модифицированной в соответствии с назначенным лечением (MITT) группе насчитывалось 465 реципиентов аллогенных ГСК, причем у 45 % пациентов был острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Среди всех пациентов 58 % лиц предстояло миелоаблативное кондиционирование. Профилактическое применение исследуемого препарата начинали непосредственно после трансплантации ГСК: 224 пациента получали вориконазол, и 241 пациент получал итраконазол. Медиана продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции MITT составила 96 дней для вориконазола и 68 дней для итраконазола.

Показатели эффективности и другие вторичные конечные точки представлены в таблице ниже.

Таблица 7. Показатели эффективности и другие вторичные конечные точки

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 224)	Итраконазол (N = 241)	Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)	P-значение
Эффективность лечения на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
Эффективность лечения на день 100	121 (54 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
Количество пациентов, получавших исследуемый препарат спрофилактической целью в течение как минимум 100 дней	120 (53,6 %)	94 (39 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Количество выживших пациентов к 180 дню	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (–6,6 %, 7,4 %)	0,9107

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 224)	Итраконазол (N = 241)	Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)	P-значение
Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 180 дню	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	–0,7 % (–3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 100 дню	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	–0,8 % (–2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся при приеме исследуемого препарата	0	3 (1,2 %)	–1,2 % (–2,6 %, 0,2 %)	0,0813

*Первичная конечная точка исследования

**Разность отношений, 95 % ДИ и p-значение, полученные после поправки на рандомизацию

Частота случаев заражения ИГИ после лечения ко дню 180 и первичная конечная точка исследования, определяемая как успешное лечение по данным на день 180, у пациентов с ОМЛ и миелоаблативным кондиционированием соответственно представлены в таблице ниже.

Таблица 8. ОМЛ

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 98)	Итраконазол (N = 109)	Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)
Частота случаев заражения ИГИ после лечения – день 180	1 (1 %)	2 (1,8 %)	–0,8 % (–4 %; 2,4 %)**
Эффективность лечения на день 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

* Первичная конечная точка исследования

** При запасе 5 % была показана не меньшая эффективность

*** Разность процентных долей, 95 % ДИ, полученная после поправки на рандомизацию

Таблица 9. Миелоаблативное кондиционирование

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 125)	Итраконазол (N = 143)	Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)
Частота случаев заражения ИГИ после лечения – день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	–0,5 % (–3,7 %; 2,7 %)**
Эффективность лечения на день 180*	70 (56 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %; 31,7 %)***

* Первичная конечная точка исследования

** При запасе 5 % была показана не меньшая эффективность

*** Разность процентных долей, 95 % ДИ, полученная после поправки на рандомизацию

Вторичная профилактика ИГИ — эффективность при применении у реципиентов для трансплантации ГСК, ранее инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ

Применение вориконазола в качестве вторичной профилактики изучалось в ходе открытого, несравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых пациентов, реципиентов аллогенных ГСК, ранее инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. В качестве первичной конечной точки использовали частоту инфицирования подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении первого года после трансплантации ГСК. Популяция МИТТ состояла из 40 пациентов, ранее инфицированных ИГИ, включая 31 пациента с аспергиллезом, 5 пациентов с кандидозом и 4 пациента с другими ИГИ. Медиана продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции МИТТ составила 95,5 дня.

Подтвержденные или подозреваемые ИГИ развились у 7,5 % (3/40) пациентов в течение первого года после трансплантации ГСК, включая один случай кандидемии, один случай сифилиса (обе инфекции как рецидив имевшейся ранее ИГИ) и один случай зигомикоза. Выживаемость на день 180 составила 80 % (32/40), а через 1 год – 70 % (28/40).

Продолжительность терапии

В клинических исследованиях 705 пациентов получали вориконазол более 12 недель, причем 164 из них получали вориконазол более 6 месяцев.

Дети

Пятьдесят три (53) пациента детского возраста в возрасте от 2 до 18 лет получали лечение вориконазолом в двух проспективных открытых несравнительных многоцентровых клинических исследованиях. В одно исследование был включен 31 пациент с возможным, подтвержденным или вероятным инвазивным аспергиллезом (ИА), из которых 14 пациентов имели подтвержденный или вероятный ИА и были включены в анализы эффективности МИТТ. Второе исследование включало 22 пациента с инвазивным кандидозом с кандидемией (ИКК) и кандидозом пищевода (КП), которым была необходима первичная терапия или «терапия спасения», 17 из которых были включены в анализы эффективности МИТТ. У пациентов с ИА показатели частоты общего ответа через 6 недель составляли 64,3 % (9/14), показатель общего ответа составлял 40 % (2/5) среди пациентов в возрасте от 2 до 12 лет и 77,8 % (7/9) среди пациентов в возрасте от 12 до 18 лет. Для пациентов с ИКК глобальный ответ на момент ОТ составил 85,7 % (6/7), и у пациентов с КП глобальный ответ на момент ОТ составлял 70 % (7/10). Общая частота ответа (ИКК и КП объединены) составляла 88,9 % (8/9) для детей от 2 до 12 лет и 62,5 % (5/8) для от 12 до 18 лет.

Клинические исследования по оценке интервала QTc

Для оценки влияния трех пероральных доз вориконазола и кетоконазола на интервал QTc было проведено плацебо-контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование с однократным приемом препарата здоровыми добровольцами. Скорректированное относительно плацебо среднее максимальное удлинение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем составляло 5,1 мсек, 4,8 мсек и 8,2 мсек после применения 800 мг, 1200 мг и 1600 мг вориконазола, соответственно, и 7 мсек после применения кетоконазола в дозе 800 мг. Ни у одного участника исследования удлинение интервала QTc не составляло ≥ 60 мсек по сравнению с исходным уровнем. Случаи удлинения интервала выше потенциально клинически значимого порогового значения 500 мсек отсутствовали.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая характеристика фармакокинетики

Фармакокинетику вориконазола изучали у здоровых лиц, представителей особых групп и пациентов с грибковой инфекцией. Во время перорального применения вориконазола в дозе

200 мг или 300 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с повышенным риском аспергиллеза (в основном в связи со злокачественными новообразованиями лимфоидной или кроветворной ткани) наблюдаемые фармакокинетические характеристики препарата, такие как скорость и равномерность всасывания, способность к накоплению и отсутствие линейной зависимости фармакокинетических параметров от дозы, были схожими с аналогичными показателями у здоровых лиц.

Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после перорального приема: максимальные концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) достигаются через 1–2 часа после приема. Абсолютная биодоступность вориконазола при пероральном приеме составляет 96 %. При многократном приеме суспензии вориконазола для приема внутрь с пищей с высоким содержанием жира $C_{\max}$ и AUC_t уменьшаются на 34 % и 24 %, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от изменений pH желудочного сока.

Распределение

Объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на широкое распределение вориконазола в тканях. Связывание с белками плазмы крови составляет 58 %.

Вориконазол в концентрациях, поддающихся определению, выявлен во всех образцах спинномозговой жидкости, отобранных у 8 пациентов, участвовавших в программе применения незарегистрированного препарата при неэффективности других методов лечения.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* показали, что вориконазол метаболизируется печеночными изоферментами цитохрома P450 – CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4.

Для фармакокинетики вориконазола характерна значительная межиндивидуальная вариабельность.

Исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Для этого фермента характерен генетический полиморфизм. Например, низкой активности метаболизирующих вориконазол ферментов можно ожидать у 15–20 % представителей азиатской расы. Среди представителей европеоидной и негроидной рас распространенность лиц с низкой метаболизирующей активностью ферментов составляет 3–5 %. Исследования у здоровых представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов воздействие (AUC_t) препарата в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью. У гетерозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов воздействие вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет около 72 % от общего количества циркулирующих в плазме крови меченных радиоактивной меткой метаболитов. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не влияет на общую эффективность вориконазола.

Элиминация

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

После многократного внутривенного введения и перорального приема меченного радиоактивной меткой вориконазола в моче обнаруживается около 80 % и 83 %

радиоактивной метки, соответственно. После перорального приема и внутривенного введения основная часть (> 94 %) радиоактивной метки выводится в течение первых 96 часов.

Продолжительность терминального периода полувыведения вориконазола зависит от дозы и составляет приблизительно 6 часов после перорального приема 200 мг препарата. В связи с нелинейностью фармакокинетики терминальный период полувыведения не позволяет прогнозировать параметры накопления или элиминации вориконазола.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика вориконазола имеет нелинейный характер за счет насыщения метаболических путей его превращений. При увеличении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) повышение уровня воздействия. Согласно расчетам, увеличение принимаемой перорально дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению воздействия (AUC_t) в среднем в 2,5 раза. При применении пероральной поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается уровень воздействия вориконазола, аналогичный таковому при в/в введении препарата в дозе 3 мг/кг. При применении пероральной поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается воздействие вориконазола, аналогичное воздействию при в/в введении в дозе 4 мг/кг. При применении рекомендуемых насыщающих доз внутривенно или перорально близкие к равновесным концентрации вориконазола в плазме крови достигаются в течение первых 24 часов после введения или приема препарата. Без применения насыщающей дозы при многократном приеме 2 раза в сутки наблюдается накопление препарата с достижением равновесной концентрации вориконазола в плазме крови у большинства пациентов ко дню 6.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В 10 терапевтических исследованиях медиана средней и максимальной концентрации препарата в плазме крови у отдельных пациентов во всех исследованиях равнялась 2425 нг/мл (межквартильный размах от 1193 до 4380 нг/мл) и 3742 нг/мл (межквартильный размах от 2027 до 6302 нг/мл) соответственно. Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в исследованиях с его применением в терапевтических целях не выявлено; в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях такая связь не изучалась.

В результате анализа данных по фармакокинетики и фармакодинамике, полученных в клинических исследованиях, была выявлена положительная связь между концентрациями вориконазола в плазме и отклонениями от нормы биохимических показателей функции печени и зрительными нарушениями. Коррекция дозы в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях не изучалась.

Особые группы пациентов

Пол

В исследовании с многократным пероральным применением вориконазола C_{max} и AUC_t у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 %, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). В этом же исследовании не было выявлено существенных различий в C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет).

В программе клинического изучения коррекция дозы в зависимости от пола участников не осуществлялась. Профиль безопасности и концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были схожими. Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (уровнями креатинина в сыворотке $> 2,5$ мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества – бетадекса сульфобутилата натрия, входящего в состав лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

После однократного перорального приема вориконазола (200 мг) у пациентов с циррозом печени легкой или умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлда-Пью) показатель AUC был на 233 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияло на связывание вориконазола с белками крови.

В исследовании с многократным пероральным приемом препарата значение AUC_{τ} было одинаковым у пациентов с циррозом печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлда-Пью), получавших вориконазол в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у участников с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лица пожилого возраста

В исследовании с многократным пероральным приемом вориконазола $C_{\max}$ и AUC_{τ} у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) были на 61 % и 86 %, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Существенных различий в значениях $C_{\max}$ и AUC_{τ} между здоровыми пожилыми женщинами (≥ 65 лет) и здоровыми молодыми женщинами (18–45 лет) не наблюдалось.

В терапевтических исследованиях коррекция дозы в зависимости от возраста участников не осуществлялась. Была установлена взаимосвязь между концентрациями препарата в плазме крови и возрастом пациентов. Профиль безопасности вориконазола у пациентов молодого и пожилого возраста был схож, поэтому необходимость в коррекции дозы у лиц пожилого возраста отсутствует (см. раздел 4.2).

Дети

Дозы препарата, рекомендуемые к применению у детей и подростков, определены по результатам популяционного фармакокинетического анализа объединенных данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до 12 лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до 17 лет. В 3 исследованиях по оценке фармакокинетики препарата у пациентов детского возраста изучали многократные дозы вориконазола 3, 4, 6, 7 и 8 мг/кг при внутривенном введении 2 раза в сутки. Насыщающие дозы 6 мг/кг при внутривенном введении 2 раза в сутки на день 1 с последующим введением дозы 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки и дозы 300 мг при пероральном приеме 2 раза в сутки в форме таблеток изучали в одном исследовании по оценке фармакокинетики препарата у подростков. У детей отмечалась более выраженная межиндивидуальная вариабельность, чем у взрослых.

При сравнении данных по фармакокинетике препарата у детей и взрослых было установлено, что прогнозируемое общее воздействие (AUC_{τ}) у детей после внутривенного введения насыщающей дозы 9 мг/кг было сопоставимо с воздействием у взрослых после внутривенного введения насыщающей дозы 6 мг/кг. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после внутривенного введения поддерживающих доз 4 и 8 мг/кг 2 раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после внутривенного введения препарата в дозах 3 и 4 мг/кг 2 раза в сутки соответственно. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после перорального приема поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимум 350 мг) 2 раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после перорального приема препарата в дозе 200 мг 2 раза в сутки. При внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг уровень воздействия

вориконазола будет приблизительно в 2 раза превышать уровень воздействия при пероральном приеме препарата в дозе 9 мг/кг.

Поддерживающая доза для в/в введения у детей выше, чем у взрослых, в связи с наличием у детей более выраженной способности к элиминации препарата, обусловленной более высоким соотношением массы печени к массе тела. Однако биодоступность препарата при пероральном приеме у детей с мальабсорбцией и очень низкой относительно возраста массой тела может быть снижена. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

Уровни воздействия вориконазола у большинства подростков были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, получавших препарат по такой же схеме лечения. Однако у некоторых пациентов раннего подросткового возраста с низкой массой тела наблюдался более низкий уровень воздействия вориконазола, чем у взрослых. Вполне вероятно, что у этих пациентов метаболизм вориконазола более схож с метаболизмом у детей, чем у подростков/взрослых. Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать детские дозы препарата (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования с многократным применением вориконазола показали, что препарат оказывает токсическое действие на печень. Признаки гепатотоксичности проявлялись при концентрациях препарата в плазме крови, соответствующих концентрациям при применении в терапевтических дозах у людей, что характерно и для других противогрибковых препаратов. У крыс, мышей и собак вориконазол также вызывал минимальные изменения в надпочечниках. В результате стандартных фармакологических исследований безопасности, генотоксичности или канцерогенного потенциала не было выявлено особых факторов риска для человека.

В исследованиях влияния препарата на репродуктивную функцию вориконазол продемонстрировал наличие тератогенного (исследование на крысах) и эмбриотоксического (исследование на кроликах) потенциала при системных уровнях воздействия, соответствующих таковым при применении препарата у человека в терапевтических дозах. В исследовании пре- и постнатального развития у крыс при более низких уровнях воздействия, чем при применении препарата у людей в терапевтических дозах, вориконазол увеличивал продолжительность беременности и родов и вызывал патологические роды с последующей смертью самок и снижением перинатальной выживаемости потомства. Влияние на роды, вероятно, опосредовано видоспецифическими механизмами, включая снижение уровней эстрадиола, и соответствует влиянию, оказываемому другими азольными противогрибковыми препаратами. Вориконазол при уровнях воздействия, соответствующих уровням воздействия, наблюдавшимся при применении препарата у человека в терапевтических дозах, не оказывал неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию самцов или самок крыс.

Результаты доклинических токсикологических исследований с многократным введением препарата внутривенно свидетельствуют о том, что главными эффектами вспомогательного вещества бетадекса сульфобутилата натрия являлись вакуолизация эпителия мочевых путей и активация макрофагов в печени и легких. В связи с положительными результатами максимизационного теста на морских свинках (GPMT) врачам при назначении препарата следует учитывать возможность развития реакции гиперчувствительности при внутривенном введении. Стандартные исследования генотоксичности и репродуктивной токсичности вспомогательного вещества бетадекса сульфобутилата натрия не выявили особой опасности для человека. Исследования по изучению канцерогенности бетадекса сульфобутилата натрия не проводились. Было показано, что примесь, присутствующая в бетадексе сульфобутилата натрия, является алкилирующим мутагенным агентом и по данным исследований обладает

канцерогенным действием у грызунов. Эту примесь следует считать потенциально канцерогенной для человека. В свете этих фактов длительность применения лекарственной формы для внутривенного введения не должна превышать 6 месяцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия (натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина)

6.2. Несовместимость

Вориконазол нельзя вводить путем инфузии одновременно с другими препаратами для внутривенного применения через одну и ту же инфузионную систему или канюлю. Необходимо осмотреть пакет для того, чтобы убедиться, что все его содержимое было введено пациенту. После окончания инфузии вориконазола инфузионную систему можно использовать для введения других препаратов для внутривенного применения.

Препараты крови и быстрая инфузия концентрированных растворов электролитов: до начала терапии вориконазолом следует откорректировать такие нарушения электролитного обмена, как гипокалиемия, гипомagneмизм и гипокальциемия (см. разделы 4.2 и раздел 4.4). Вориконазол запрещено вводить одновременно с препаратами крови и концентрированными растворами электролитов, вводимыми путем быстрой инфузии, даже через отдельные инфузионные системы.

Полное парентеральное питание: полное парентеральное питание (ППП) не следует прекращать при назначении вориконазола, однако раствор питательных веществ следует вводить через отдельную инфузионную систему. При введении через многоканальный катетер раствор питательных веществ для ППП и вориконазол должны вводиться через разные входы. Вориконазол нельзя разводить 4,2 % раствором натрия бикарбоната для инфузий. Совместимость с раствором натрия бикарбоната в других концентрациях неизвестна.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °C в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 200 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой или без нее.

По 1 флакону помещают в контурный пластиковый поддон или контурную ячейковую упаковку, запаянные прозрачной пленкой или без нее. По 1 контурному пластиковому поддону или по 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 5 флаконов помещают в контурный пластиковый поддон или контурную ячейковую упаковку, запаянные прозрачной пленкой или без нее. По 1, 2 контурных пластиковых поддона или по 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную или в пачку картонную с вкладышем из картона или гофрированной ленты или со специальными гнездами.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Вориконазол ТРИВИУМ, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, представляет собой стерильный лиофилизат без консерванта, предназначенный для однократного применения.

Содержимое флакона восстанавливают, растворяя в 19 мл воды для инъекций или 19 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения, и получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Если растворитель не поступает во флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата (см. таблицу 5) прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. ниже) и получают раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл.

Таблица 10. Необходимые объемы концентрата препарата Вориконазол ТРИВИУМ 10 мг/мл

Масса тела (кг)	Объем концентрата препарата Вориконазол ТРИВИУМ (10 мг/мл), необходимый для введения в соответствии со следующими схемами дозирования:				
	Доза 3 мг/кг (число флаконов)	Доза 4 мг/кг (число флаконов)	Доза 6 мг/кг (число флаконов)	Доза 8 мг/кг (число флаконов)	Доза 9 мг/кг (число флаконов)
10	-	4 мл (1)	-	8 мл (1)	9 мл (1)
15	-	6 мл (1)	-	12 мл (1)	13,5 мл (1)
20	-	8 мл (1)	-	16 мл (1)	18 мл (1)
25	-	10 мл (1)	-	20 мл (1)	22,5 мл (2)
30	9 мл (1)	12 мл (1)	18 мл (1)	24 мл (2)	27 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14 мл (1)	21 мл (2)	28 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12 мл (1)	16 мл (1)	24 мл (2)	32 мл (2)	36 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18 мл (1)	27 мл (2)	36 мл (2)	40,5 мл (3)
50	15 мл (1)	20 мл (1)	30 мл (2)	40 мл (2)	45 мл (3)

Масса тела (кг)	Объем концентрата препарата Вориконазол ТРИВИУМ (10 мг/мл) , необходимый для введения в соответствии со следующими схемами дозирования:				
	Доза 3 мг/кг (число флаконов)	Доза 4 мг/кг (число флаконов)	Доза 6 мг/кг (число флаконов)	Доза 8 мг/кг (число флаконов)	Доза 9 мг/кг (число флаконов)
55	16,5 мл (1)	22 мл (2)	33 мл (2)	44 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18 мл (1)	24 мл (2)	36 мл (2)	48 мл (3)	54 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26 мл (2)	39 мл (2)	52 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21 мл (2)	28 мл (2)	42 мл (3)	-	-
75	22,5 мл (2)	30 мл (2)	45 мл (3)	-	-
80	24 мл (2)	32 мл (2)	48 мл (3)	-	-
85	25,5 мл (2)	34 мл (2)	51 мл (3)	-	-
90	27 мл (2)	36 мл (2)	54 мл (3)	-	-
95	28,5 мл (2)	38 мл (2)	57 мл (3)	-	-
100	30 мл (2)	40 мл (2)	60 мл (3)	-	-

Концентрат следует далее разводить следующими растворами:

- 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- раствор Рингера лактата для внутривенного введения;
- 5 % раствор глюкозы и раствор Рингера лактата для внутривенного введения;
- 5 % раствор глюкозы и 0,45 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- 5 % раствор глюкозы для внутривенного введения;
- 5 % раствор глюкозы и 0,15 % раствор калия хлорида для внутривенного введения;
- 0,45 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- 5 % раствор глюкозы и 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Тривиум-XXI» (ООО «Тривиум-XXI»)

107564, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Богородское, ул. Краснобогатырская, д. 38, стр. 2, помещ. 11/3.

Телефон: +7 (495) 788-59-06

Адрес электронной почты: contact@trivium21.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Тривиум-XXI» (ООО «Тривиум-XXI»)

107564, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Богородское, ул. Краснобогатырская, д. 38, стр. 2, помещ. 11/3.

Телефон: +7 (495) 788-59-06

Адрес электронной почты: contact@trivium21.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вориконазол ТРИВИУМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.