

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ, 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.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бетадекса сульфобутилат натрия (натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина (СБЭЦД)) (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.
Пористая масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ — это противогрибковый препарат из группы триазолов, который обладает широким спектром действия и применяется у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше по приведенным ниже показаниям:

- лечение инвазивного аспергиллеза;
- лечение кандидемии у пациентов без нейтропении;
- лечение устойчивых к флуконазолу серьезных инвазивных инфекций, вызванных грибами рода *Candida* (в том числе *C. krusei*);
- лечение тяжелых грибковых инфекций, вызванных грибами рода *Scedosporium* и рода *Fusarium*;
- ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ следует применять главным образом 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 вориконазола, для достижения концентрации препарата в плазме крови на день 1, близкой к равновесной концентрации. Учитывая высокую биодоступность вориконазола при приеме внутрь, достигающую 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:

	Внутривенно	Пероральное применение	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более*	Пациенты с массой тела менее 40 кг*
Режим насыщающей дозы (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	400 мг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч
Поддерживающая доза (через 24 ч после начала лечения)	4 мг/кг два раза в сутки	200 мг два раза в сутки	100 мг два 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 два раза в сутки дозу следует уменьшить до 3 мг/кг два раза в сутки.

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

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

Рекомендации по применению препарата в профилактических целях приведены ниже.

Применение у детей (в возрасте от 2 до <12 лет) и подростков младшего возраста с низкой массой тела (от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг)

	Внутривенно	Пероральное применение
--	-------------	------------------------

Режим насыщающей дозы (первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (через 24 ч после начала лечения)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два 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.

Другие группы подростков (от 12 до 14 лет и с массой тела ≥ 50 кг; от 15 до 17 лет независимо от массы тела)

Вориконазол назначают в дозах, аналогичных дозам для взрослых.

Коррекция дозы у детей в возрасте от 2 до <12 лет и подростков младшего возраста с низкой массой тела (от 12 до 14 лет с массой тела <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).

Профилактическое применение у взрослых и детей

С целью профилактики лечение рекомендуется начинать в день проведения трансплантации. Продолжительность лечения может составлять 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 продолжающейся иммуносупрессии или реакции «трансплантат против хозяина» (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 два 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 ч и доза эфавиренза уменьшена на 50%, т.е. до 300 мг один раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом следует возобновить прием эфавиренза в начальной дозе (см. разделы 4.4 и 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества препарата — натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина. 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 крови и в случае его повышения следует рассмотреть возможность перехода к пероральному приему вориконазола (см. раздел 5.2).

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. За 4-часовой сеанс гемодиализа не происходит удаления значительной части дозы вориконазола, что избавляет от необходимости ее коррекции.

Вспомогательное вещество натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлда-Пью) рекомендуется назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза (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 вориконазола 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

Безопасность и эффективность вориконазола у детей младше 2 лет не установлена. Имеющиеся данные приводятся в разделах 4.8 и 5.1, но вынести по ним рекомендации по дозированию невозможно.

Способ применения

Перед внутривенной инфузией препарат ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ следует растворить и затем дополнительно развести (см. раздел 6.6). Препарат не предназначен для болюсного введения.

Препарат ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ рекомендуется вводить со скоростью не более 3 мг/кг/ч в течение 1–3 ч.

4.3. Противопоказания

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

- Одновременное применение со зверобоем пролорированным (индуктор цитохрома P450 и Р-гликопротеина) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы препарата, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам (см. также 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 связано с удлинением интервала QTc на электрокардиограмме. Сообщалось о редких случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) при приеме 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 увеличение интервала QT,
- 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

Во время лечения препаратом ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гепатотоксичности. Клиническое наблюдение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение уровня АСТ и АЛТ) в начале лечения препаратом ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ и не реже одного раза в неделю 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 одного раза в месяц.

При существенном повышении биохимических показателей функции печени ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ следует отменить, если только по заключению врача соотношение пользы и риска не оправдывает его дальнейшее применение.

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

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

Фототоксичность

Кроме того, применение вориконазола было связано с реакциями фототоксичности, включая такие реакции, как веснушки, лентиго, актинический кератоз и псевдопорфирия. Существует потенциально повышенный риск кожных реакций/токсичности при одновременном применении фотосенсибилизирующих средств (например, метотрексата и т.д.). При терапии вориконазолом 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 (в том числе carcinoma in situ или болезни 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-ДЖИЭФСИ и применения альтернативных противогрибковых препаратов, а также направить пациента к дерматологу. Тем не менее, если применение препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ будет продлено, для раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи должна регулярно выполняться дерматологическая оценка. Применение препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ 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 применение вориконазола при прогрессировании поражения кожи.

Явления со стороны надпочечников

Сообщалось о случаях обратимой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получающих азолы, включая вориконазол. Надпочечниковая недостаточность была зарегистрирована у пациентов, получающих азолы одновременно с кортикостероидами или без них.

У пациентов, получающих азолы без сопутствующего назначения кортикостероидов, развитие надпочечниковой недостаточности связано с прямым ингибированием азолами стероидогенеза. У пациентов, получающих 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 одновременно с кортикостероидами, также был зарегистрирован синдром Кушинга с последующей надпочечниковой недостаточностью и 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 (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 вориконазола 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 пациентов болей в костях и рентгенологических признаков периостита после консультации различных специалистов следует рассмотреть возможность отмены препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ (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, получающих вориконазол, 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, ТГСК) при терапии вориконазолом 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 (сильный индуктор CYP450 и субстрат CYP2C9)

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

Эфавиренз (индуктор CYP450, ингибитор и субстрат CYP3A4)

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

Глаздегиб (субстрат CYP3A4)

Ожидается, что концентрации 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 ЭКГ.

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат CYP3A4)

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

Рифабутин (сильный индуктор CYP450)

При совместном применении вориконазола и рифабутина рекомендуется тщательный контроль показателей общего анализа крови и нежелательных реакций на рифабутин (например, увеита). Следует избегать совместного применения вориконазола и рифабутина, 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 ожидаемая польза значительно превышает риск их совместного применения (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина)

Совместное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как предполагается, что вориконазол значительно увеличивает концентрацию 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 вориконазола и метадона 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 структуре альфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанила), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы

перечисленных опиатов (см. раздел 4.5). Поскольку при совместном применении альфентанила с вориконазолом период полувыведения альфентанила увеличивался 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 $AUC_{0-\infty}$ 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, гидрокодон), 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 пероральное применение вориконазола и флуконазола у здоровых добровольцев приводило к значительному увеличению максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC_T) вориконазола. 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

Каждый флакон препарата содержит 9,5 ммоль (217,6 мг) натрия, это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Циклодекстрины

Данный лекарственный препарат содержит 3200 мг циклодекстринов в каждом флаконе, что эквивалентно 160 мг/мл при восстановлении в 20 мл. Циклодекстрины — это вспомогательные вещества, способные влиять на свойства (такие как токсичность и проникновение через кожу) действующего вещества и других лекарств. Безопасность циклодекстринов анализировалась во время разработки и оценки безопасности лекарственного препарата и четко описана в ОХЛП. Сведения о влиянии циклодекстринов на детей <2 лет недостаточны. В связи с этим риск/пользу для пациента необходимо оценивать в индивидуальном порядке. Основываясь на исследованиях на животных и опыте на людях, вредное действие циклодекстринов не ожидается, если доза ниже 20 мг/кг/сут.

Дети

Эффективность и безопасность применения вориконазола у детей в возрасте до 2 лет не установлена (см. разделы 4.8. и 5.1). Вориконазол показан детям в возрасте от 2 лет и старше. У детей наблюдалась более высокая частота повышения уровней печеночных ферментов (см. раздел 4.8). Функцию печени следует контролировать как у детей, так и у взрослых. При пероральном приеме биодоступность вориконазола может быть снижена у

детей в возрасте от 2 до <12 лет с мальабсорбцией и очень низкой относительно возрастной нормы массой. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

Серьезные кожные нежелательные реакции (включая ПРК)

Частота развития фототоксических реакций у детей выше. Учитывая возможность развития ПРК, у детей необходимо оправдано применение строгих мер по защите кожи от воздействия УФ-излучения. 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 два раза в сутки до достижения равновесной концентрации. Результаты этих исследований актуальны для всех форм выпуска 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 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.

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 удлинению интервала QTc и, в редких случаях, к возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes)	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и барбитураты длительного действия (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) [сильные индукторы CYP450]	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) [индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4] Эфавиренз в дозе 400 мг один раз в сутки одновременно с вориконазолом в дозе 200 мг два раза в сутки * Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки*	$C_{\max}$ эфавиренза ↑ на 38% AUC_{τ} эфавиренза ↑ на 44% $C_{\max}$ вориконазола ↓ на 61% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 77% В сравнении с эфавирензом в дозе 600 мг один раз в сутки: $C_{\max}$ эфавиренза ↔ AUC_{τ} эфавиренза ↑ на 17% По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг два раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 23% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 7%	Применение вориконазола в стандартных дозах с эфавирензом в дозе 400 мг один раз в сутки или выше противопоказано (см. раздел 4.3) Вориконазол может применяться совместно с эфавирензом, если поддерживающая доза вориконазола повышена до 400 мг два раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг один раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом возвращаются к применению эфавиренза в начальной дозе (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может приводить к повышению концентраций алкалоидов в плазме крови и, как следствие, к эрготизму	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Луразидон [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может значительно повышать концентрации луразидона в плазме крови	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может значительно повышать концентрации налоксегола в плазме крови	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин [сильный индуктор цитохрома P450] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом в дозе 350 мг два раза в сутки)* 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 69% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 78% По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг два раза в сутки $C_{\max}$ рифабутина ↑ на 4% AUC_{τ} рифабутина ↑ на 32% $C_{\max}$ рифабутина ↑ на 195% AUC_{τ} рифабутина ↑ на 331% По сравнению с вориконазолом 200 мг два 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 два раза в сутки или с 200 мг до 350 мг перорально два раза в сутки (со 100 мг до 200 мг перорально два 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).

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) [сильный индуктор CYP450]	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 93% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 96%	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Ритонавир (ингибитор протеаз) [сильный индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4] Высокие дозы (400 мг два раза в сутки) Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ и AUC_{τ} ритонавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↓ на 66% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 82% $C_{\max}$ ритонавира ↓ на 25% AUC_{τ} ритонавира ↓ на 13% $C_{\max}$ вориконазола ↓ на 24% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 39%	Совместное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3). Следует избегать совместного применения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки), за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения.
Препараты зверобоя продырявленного [индуктор CYP450 и Р-гликопротеина] 300 мг три раза в сутки (совместно с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ на 59%	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Толваптан [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может значительно повышать концентрации толваптана в плазме крови	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Венетоклакс [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение концентрации венетоклакса в плазме крови	Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время подбора его дозы (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в соответствии с инструкциями по применению препарата при постоянном ежедневном дозировании; рекомендуется тщательный контроль признаков токсичности.
Флуконазол (200 мг один 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 один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при совместном применении с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ вориконазола ↓ на 49% AUC_{τ} вориконазола ↓ на 69% $C_{\max}$ фенитоина ↑ на 67% AUC_{τ} фенитоина ↑ на 81% По сравнению с вориконазолом в дозе 200 мг два раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↑ на 34% AUC_{τ} вориконазола ↑ на 39%	Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает 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 или с 200 мг до 400 мг перорально два раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки) (см. раздел 4.2).

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Летермовир [индуктор CYP2C9 и CYP2C19]	C _{max} вориконазола ↓ на 39% AUC ₀₋₁₂ вориконазола ↓ на 44% C ₁₂ вориконазола ↓ на 51%	Если невозможно избежать совместного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать снижение эффективности вориконазола.
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 CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, повышает концентрации глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QTc	Если невозможно избежать совместного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ (см. раздел 4.4).
Ингибиторы тирозинкиназы (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрации в плазме крови ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (см. раздел 4.4).

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) [субстрат CYP2C9] Другие пероральные кумарины (включая, но не ограничиваясь: фенпрокумон, аценокумарол [субстраты CYP2C9 и CYP3A4])	Максимальное увеличение протромбинового времени — приблизительно в два раза Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может увеличивать концентрации кумаринов в плазме, что может привести к увеличению протромбинового времени	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или соответствующих показателей коагуляции; дозу антикоагулянтов следует скорректировать соответствующим образом
Ивакафтор [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, повышает плазменные концентрации ивакафтора, одновременно с риском повышения вероятности развития нежелательных реакций	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Бензодиазепины [субстраты CYP3A4] Мидазолам (0,05 мг/кг внутривенно однократно) Мидазолам (7,5 мг перорально однократно) Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолам, алпразолам)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 3,7 раз Согласно данным опубликованного независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8 раза $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 10,3 раза Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол вероятно повышает плазменные концентрации других бензодиазепинов, которые метаболизируются CYP3A4, что, в свою очередь, приводит к пролонгированному седативному эффекту	Следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепинов

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Иммуносупрессанты [субстраты CYP3A4] Сиролимус (2 мг разовая доза) Эверолимус [также субстрат P-gp] Циклоспорин (у реципиентов со стабильной функцией почечного трансплантата, получающих циклоспорин на протяжении длительного времени)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $C_{\max}$ сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса $C_{\max}$ циклоспорина ↑ на 13% AUC_T циклоспорина ↑ на 70%	Совместное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3) Совместное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол значительно повышает плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4) При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина приводило к развитию нефротоксичности. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу. <u>После завершения терапии вориконазолом следует тщательно контролировать уровни циклоспорина и при необходимости повысить его дозу.</u>

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Такролимус (0,1 мг/кг разовая доза)	$C_{\max}$ такролимуса ↑ на 117% AUC_t такролимуса ↑ на 221%	При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу такролимуса на треть и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса приводило к нефротоксичности. <u>После завершения терапии вориконазолом следует тщательно контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.</u>
Опиаты длительного действия [субстраты CYP3A4] Оксикодон (10 мг разовая доза)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $C_{\max}$ оксикодона ↑ в 1,7 раза $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раза	Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других опиатов длительного действия, метаболизируемых CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый контроль нежелательных реакций, возникающих при применении опиатов
Метадон (32–100 мг один раз в сутки) [субстрат CYP3A4]	$C_{\max}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ на 31% AUC_t R-метадона (активного метаболита) ↑ 47% $C_{\max}$ S-метадона ↑ на 65% AUC_t S-метадона ↑ на 103%	Рекомендуется частый контроль нежелательных реакций и выявление признаков токсичности метадона, включая удлинение интервала QTc. Может потребоваться снижение дозы метадона

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [субстраты CYP2C9] Ибупрофен (400 мг разовая доза) Диклофенак (50 мг разовая доза)	C_{max} S-ибупрофена ↑ на 20% $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ на 100% C_{max} диклофенака ↑ на 114% $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ на 78%	Рекомендуется частый контроль нежелательных реакций и признаков токсичности, вызванных НПВС. Может потребоваться снижение дозы НПВС
Омепразол (40 мг один раз в сутки)* [ингибитор CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4]	C_{max} омепразола ↑ на 116% AUC_t омепразола ↑ на 280% C_{max} вориконазола ↑ на 15% AUC_t вориконазола ↑ на 41% Вориконазол также может ингибировать метаболизм и других ингибиторов протонного насоса, являющихся субстратами CYP2C19, что может привести к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств	Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. В случае начала терапии вориконазолом у пациентов, уже получающих омепразол в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза
Пероральные контрацептивы* [субстраты CYP3A4; ингибиторы CYP2C19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки)	C_{max} этинилэстрадиола ↑ на 36% AUC_t этинилэстрадиола ↑ на 61% C_{max} норэтистерона ↑ на 15% AUC_t норэтистерона ↑ на 53% C_{max} вориконазола ↑ на 14% AUC_t вориконазола ↑ на 46%	Помимо мониторинга нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола, рекомендуется мониторинг и нежелательных реакций, связанных с применением оральных контрацептивов

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Опиаты короткого действия [субстраты CYP3A4] Альфентанил (20 мкг/кг однократно при совместном применении с налоксоном) Фентанил (разовая доза 5 мкг/кг)	Согласно данным опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза	Следует рассмотреть возможность снижения дозы альфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, подобных по структуре альфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанила). Рекомендуется проведение расширенного 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, которые метаболизируются 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 статина.
Препараты сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибенкламид) [субстраты CYP2C9]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол вероятно повысит плазменные концентрации препаратов сульфонилмочевины и вызовет гипогликемию	Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в плазме 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 повысит концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови, что приведет к нейротоксичности	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алкалоидов барвинка

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Другие ингибиторы протеазы ВИЧ (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [ингибиторы и субстраты 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 также 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 ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы CYP450 и субстраты CYP3A4]	Клинические исследования не проводились. Результаты исследований <i>in vitro</i> указывают на то, что метаболизм вориконазола может ингибироваться ННИОТ, а вориконазол, в свою очередь, может ингибировать метаболизм ННИОТ. Данные о влиянии эфавиренза на вориконазол, позволяют сделать вывод о том, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола	Может потребоваться тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности препарата, а также коррекция дозы
Третиноин [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что соответствующие исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрацию третиноина и повышать риск развития нежелательных реакций (таких как псевдоопухоль головного мозга, гиперкальциемии)	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [неспецифический ингибитор CYP450, повышает pH желудочного сока]	$C_{\max}$ вориконазола ↑ на 18% AUC_{τ} вориконазола ↑ на 23%	Коррекция дозы не требуется

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации относительно совместного применения
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) [субстрат Р-гликопротеина]	$C_{\max}$ дигоксина ↔ AUC_{τ} дигоксина ↔	Коррекция дозы не требуется
Индинавир (800 мг три раза в сутки) [ингибитор и субстрат CYP3A4]	$C_{\max}$ индинавира ↔ AUC_{τ} индинавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется
Макролидные антибиотики Эритромицин (1 г два раза в сутки) [ингибитор CYP3A4] Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ и AUC_{τ} вориконазола ↔ $C_{\max}$ и AUC_{τ} вориконазола ↔ Влияние вориконазола на эритромицин или азитромицин неизвестно	Коррекция дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат уридин-5' дифосфат-Глюкуронил-трансферазы]	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекция дозы не требуется
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат CYP3A4]	$C_{\max}$ 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 нарушения функции коры надпочечников, как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) [повышает pH желудочного сока]	$C_{\max}$ и AUC_{τ} вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется

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

* Двустороннее взаимодействие.

AUC_t, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» на протяжении интервала времени между введением двух доз, от момента введения препарата до последней поддающейся определению концентрации и от момента введения препарата до бесконечности, соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны применять надежные методы контрацепции во время курса лечения.

Беременность

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Лактация

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

Фертильность

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

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

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны отказаться от управления транспортными средствами и от работы с механизмами. При применении вориконазола пациенты не должны водить автомобиль по ночам.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени,

лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Инфекции и инвазии		синусит	псевдомембранозный колит		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		плоскоклеточный рак кожи (ПРК) (включая ПРК <i>in situ</i> или болезнь Боуэна)* **			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		агранулоцитоз ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , лейкопения, анемия	недостаточность костного мозга, лимфаденопатия, эозинофилия	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	анафилактическая реакция	
Эндокринные нарушения			недостаточность надпочечников, гипотиреоз	гипертиреоз	
Нарушения метаболизма и питания	периферический отек	гипогликемия, гипокалиемия, гипонатриемия			
Психические нарушения		депрессия, галлюцинации,			

		тревожность, бессонница, тревожное возбуждение, спутанность сознания			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	судороги, обморок, тремор, гипертония ³ , парестезия, сонливость, головокружение	отек головного мозга, энцефалопатия ⁴ , экстрапирамидное расстройство ⁵ , периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия	печеночная энцефалопатия, синдром Гийена — Барре, нистагм	
Нарушения со стороны органа зрения	зрительные нарушения ⁶	кровоизлияние в сетчатку	нарушение со стороны зрительного нерва ⁷ , отек диска зрительного нерва ⁸ , окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит	атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			тугоухость, вертиго, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца		наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия	фибрилляции желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, наджелудочковая тахикардия	желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes), полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловой ритм	
Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипотензия, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Нарушения со стороны дыхательной	нарушение дыхания ⁹	острый респираторный дистресс-			

системы, органов грудной клетки и средостения		синдром, отек легких			
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, боль в животе, тошнота	хейлит, диспепсия, запор, гингивит	перитонит, панкреатит, отекший язык, дуоденит, гастроэнтерит, глоссит		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонение от нормы биохимических показателей функции печени	желтуха, холестатическая желтуха, гепатит ¹⁰	печеночная недостаточность, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	эксфолиативный дерматит, алоpecia, макулопапулезная сыпь, зуд, эритема, фототоксичность**	синдром Стивенса-Джонсона ⁸ , пурпура, крапивница, аллергический дерматит, папулезная сыпь, макулезная сыпь, экзема	токсический эпидермальный некролиз ⁸ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) ⁸ , ангионевротический отек, актинический кератоз*, псевдопорфирия, многоморфная эритема, псориаз, лекарственная сыпь	кожная красная волчанка*, веснушки*, лентигос*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		боль в спине	артрит, периостит* **		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		острая почечная недостаточность, гематурия	некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит		
Общие нарушения и реакции в	пирексия	боль в грудной клетке, отек	реакции в месте инфузии,		

месте введения		лица ¹¹ , астения, озноб	гриппоподобное заболевание		
Лабораторные и инструментальные данные		повышенный уровень креатинина в крови	повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень холестерина в крови		
* НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде ** Категория частоты основана на результатах наблюдательного исследования с использованием реальных данных из вторичных источников информации в Швеции ¹ Включает фебрильную нейтропению и нейтропению. ² Включает иммунную тромбоцитопеническую пурпуру. ³ Включает ригидность затылочных мышц и тетанию. ⁴ Включает гипоксически-ишемическую энцефалопатию и метаболическую энцефалопатию. ⁵ Включает акатизию и паркинсонизм. ⁶ См. пункт «Зрительные нарушения» в разделе 4.8. ⁷ В течение пострегистрационного периода был зарегистрирован случай продолжительного неврита зрительного нерва. См. раздел 4.4. ⁸ См. раздел 4.4. ⁹ Включает диспноэ и одышку при физической нагрузке. ¹⁰ Включает лекарственное поражение печени, токсический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени и гепатотоксичность. ¹¹ Включает периорбитальный отек, отек губ и отек слизистой ротовой полости.					

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, хроматопсию, цветовую слепоту, фотопсию, 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, плавающее помутнение стекловидного тела и катаракту). 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 клинически 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 функции 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 вориконазолом 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 ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ при прогрессировании поражения кожи. Сообщалось о таких реакциях фоточувствительности, как веснушки, лентиги 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 вориконазол в течение длительного времени; механизм возникновения опухолей 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, составляла 18,0% (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 инфузий 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 имевших подтвержденной или подозреваемой ИГИ, окончательная отмена препарата по причине НЯ была зарегистрирована у 39,3% пациентов в группе вориконазола по сравнению с 39,6% пациентов в группе итраконазола. Нежелательные реакции со стороны печени, возникшие во время 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): реакции 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 препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/45

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://dlsmi.kg/>

4.9. Передозировка

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

Симптомы

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии продолжительностью 10 минут.

Лечение

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

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин, 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 препараты для системного применения. Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола и тетразола. Вориконазол.

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Клиническая эффективность, определяемая как частичный или полный ответ, была продемонстрирована относительно грибов рода *Aspergillus*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, грибов рода *Candida*, включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, а также против ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, и *C. guilliermondii*, а также видов *Scedosporium*, включая *S. apiospermum*, *S. Prolificans*, и грибов рода *Fusarium*.

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

Активность препарата в условиях *in vitro* по отношению к клиническим штаммам наблюдалась для грибов рода *Acremonium*, рода *Alternaria*, рода *Bipolaris*, рода

Cladophialophora, *Histoplasma capsulatum*, причем рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мл до 2 мкг/мл.

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

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 к противогрибковым препаратам получение значений МИК производится с использованием критериев границ чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам (EUCAST).

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 / умеренной чувствительности (Ч/У) 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 чувствительности / устойчивости 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*.

³ Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения определялись главным образом на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов *Candida*. 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 (инвазивные формы инфекций) вориконазол может использоваться при условии достаточного воздействия».

⁵ ECOFF для этих видов, как правило, на одно двукратное разведение выше, чем для *A. fumigatus*.

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 ч в течение первых 24 ч, а затем в виде поддерживающей дозы 4 мг/кг каждые 12 ч в течение не менее 7 дней. Далее можно было перейти к получению препарата перорально в дозе 200 мг каждые 12 ч. Медианная продолжительность внутривенной терапии вориконазолом составляла 10 дней (диапазон 2–85 дней). Медианная продолжительность пероральной терапии вориконазолом после внутривенной 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 рандомизированного 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%-ной 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 СПИДом.

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 последовавшего 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 на 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.

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 инвазивных грибковых инфекций, не поддающихся противогрибковой терапии, 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 23 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 считалось продолжать профилактическое применение исследуемого препарата на протяжении 100 дней после трансплантации ГСК (без перерыва длительностью >14 дней) и выживаемость без подтвержденной или подозреваемой ИГИ при протяженности 180 дней после трансплантации ГСК. В модифицированной по соответствию с назначенным лечением (МИТТ) группе насчитывалось 465 реципиентов аллогенных ГСК, причем у 45% пациентов был острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Среди всей группы 58% пациентов получало миелоаблативное кондиционирование. Профилактическое применение вориконазола проводилось у 224 пациентов, а итраконазола — у 241 пациента. Медианная продолжительность профилактической терапии исследуемого препарата в популяции МИТТ составляла 96 дней для вориконазола и 68 дней для итраконазола.

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

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 224)	Итраконазол (N = 241)	Разность процентных долей и 95% 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 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Количество пациентов, получавших исследуемый препарат с профилактической целью в течение как минимум 100 дней	120 (53,6%)	94 (39,0%)	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
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.

ОМЛ

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

* Первичная конечная точка

** При запасе 5% была показана не меньшая эффективность.

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

Миелоаблативное кондиционирование

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 125)	Итраконазол (N = 143)	Разность процентных долей и 95% 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 (56,0%)	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 составляла 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 сседоспориоза (обе инфекции как рецидив имевшейся ранее ИГИ) и один случай зигомикоза. Выживаемость на день 180 составляла 80,0% (32/40), а через 1 год — 70,0% (28/40).

Продолжительность терапии

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

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 7,0 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.

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 анализ эффективности МПТТ. 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 анализ эффективности МПТТ. У пациентов с ИА показатели частоты общего ответа в целой популяции составили 64,3% (9/14), показатели общего ответа составляли 40% (2/5) среди пациентов в возрасте 2– <12 лет и 77,8% (7/9) среди пациентов в возрасте 12– <18 лет. Общая частота ответа на лечение у пациентов с ИКК и КП составила 81,7% (6/7), и у пациентов с КП глобальный ответ на момент оценки составил 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 подростков от 12 до <18 лет.

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; $C_{\max}$ достигается через 1–2 ч 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 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 активностью 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%. Исследование у здоровых представителей европеоидной расы и японцев показало, 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 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 72% от циркулирующих меченых радиоактивной меткой метаболитов в плазме крови. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не влияет на общую эффективность вориконазола.

Элиминация

Вориконазол элиминируется посредством метаболизма в печени, при этом в неизменном виде с мочой выделяется менее 2% дозы препарата.

После многократного внутривенного введения и перорального приема меченого радиоактивной меткой вориконазола в моче обнаруживают примерно 80% и 83% радиоактивной метки соответственно. После перорального приема и внутривенного введения основная часть (>94%) радиоактивной метки выводится в течение первых 96 ч.

Продолжительность терминального периода полувыведения вориконазола зависит от дозы и составляет приблизительно 6 ч 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 пероральной 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 внутривенном 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 внутривенном 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 ч после введения или приема препарата.

Без применения насыщающей дозы при многократном приеме два раза в сутки наблюдается накопление препарата с достижением равновесной концентрации вориконазола в плазме крови у большинства пациентов к 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 или 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 фармакокинетике 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (уровнями креатинина в сыворотке >2,5 мг/дл) наблюдается накопление вспомогательного вещества лекарственной формы для внутривенного введения — натриевая соль сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (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_т было одинаковым у пациентов с циррозом печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлда-Пью), получавших вориконазол в поддерживающей дозе 100 мг два раза в сутки, и у участников с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг два 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 применением препарата значения C_{max} и AUC_т у здоровых пожилых мужчин (≥65 лет) были соответственно на 61% и 86% выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Существенных различий в значениях C_{max} и AUC_т 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 необходимости в коррекции дозы у лиц пожилого возраста отсутствует (см. раздел 4.2).

Пол

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

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 два раза в сутки и многократные дозы (в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь) 4 мг/кг, 6 мг/кг и 200 мг при пероральном приеме 2 раза в сутки. Насыщающие дозы 6 мг/кг при внутривенном введении два раза в сутки на день 1 с последующим введением дозы 4 мг/кг внутривенно два раза в сутки и дозы 300 мг при пероральном приеме два 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_т) 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 два раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после внутривенного введения препарата в дозах 3 и 4 мг/кг два раза в сутки соответственно.

Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после перорального приема поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимум 350 мг) два раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после перорального приема препарата в дозе 200 мг два 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 внутривенного 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 относительной к возрасту 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 исследованиях 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, что 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 натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина 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 натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина не выявили особой опасности для человека. Исследования по изучению канцерогенности натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина не проводились. Показано, что натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина является алкилирующим мутагеном и на данных исследованиях обладает канцерогенным действием у грызунов. Эту примесь следует считать потенциально канцерогенной для человека. В связи с этим продолжительность 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) (СБЭЦД))

6.2. Несовместимость

Препарат ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ 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 его все содержимое было введено пациенту. После окончания инфузии препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ 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, гипوماгнемия и гипокальциемия (см. разделы 4.2 и 4.4).

ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ 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 препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ, однако раствор питательных веществ следует вводить через отдельную инфузионную систему.

При введении через многоканальный катетер раствор питательных веществ для ППП и ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ должны вводиться через разные входы.

ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ нельзя разводить 4,2%-ным 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)

Невскрытый флакон

2 года.

Восстановленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить немедленно. Восстановленный раствор (концентрат) можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C в том случае, если он был приготовлен в контролируемых асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3400 мг лиофилизата во флаконы бесцветного стекла марки НС-3 вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми из бутил- или галобутилкаучука, закатанные колпачками алюминиевыми. На флаконы наклеивают самоклеящиеся этикетки.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ выпускается во флаконах для однократного применения. Содержимое флакона восстанавливают, растворяя в 19 мл воды для инъекций, 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) прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. ниже) и получают

восстановленный раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл. Восстановленный раствор — прозрачная бесцветная жидкость.

Необходимые объемы концентрата препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ 10 мг/мл:

Масса тела (кг)	Объемы концентрата препарата ВОРИКОНАЗОЛ-ДЖИЭФСИ (10 мг/мл), необходимые для приготовления:				
	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	-	4,0 мл (1)	-	8,0 мл (1)	9,0 мл (1)
15	-	6,0 мл (1)	-	12,0 мл (1)	13,5 мл (1)
20	-	8,0 мл (1)	-	16,0 мл (1)	18,0 мл (1)
25	-	10,0 мл (1)	-	20,0 мл (1)	22,5 мл (2)
30	9,0 мл (1)	12,0 мл (1)	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	27,0 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14,0 мл (1)	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12,0 мл (1)	16,0 мл (1)	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	36,0 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18,0 мл (1)	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	40,5 мл (3)
50	15,0 мл (1)	20,0 мл (1)	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	45,0 мл (3)
55	16,5 мл (1)	22,0 мл (2)	33,0 мл (2)	44,0 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	36,0 мл (2)	48,0 мл (3)	54,0 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26,0 мл (2)	39,0 мл (2)	52,0 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	42,0 мл (3)	-	-
75	22,5 мл (2)	30,0 мл (2)	45,0 мл (3)	-	-
80	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	48,0 мл (3)	-	-
85	25,5 мл (2)	34,0 мл (2)	51,0 мл (3)	-	-
90	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	54,0 мл (3)	-	-
95	28,5 мл (2)	38,0 мл (2)	57,0 мл (3)	-	-
100	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	60,0 мл (3)	-	-

Концентрат можно далее разводить следующими растворами:

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

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше неизвестна.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Телефон: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Телефон: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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