

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вифенд, 40 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол

Каждый мл приготовленной суспензии для приема внутрь содержит 40 мг вориконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Порошок белого или почти белого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Вифенд показан к применению у взрослых, детей, подростков в возрасте от 2 до 18 лет по приведенным ниже показаниям.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. также раздел 4.8).

Режим дозирования

Взрослые пациенты

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

В таблице приведена подробная информация по дозированию препарата:

	Внутривенно	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Насыщающая доза – все показания (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)			
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг (5 мл) каждые 12 ч	100 мг (2,5 мл) каждые 12 ч

Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные <i>Scedosporium</i> spp. и <i>Fusarium</i> spp. / другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг (5 мл) каждые 12 ч	100 мг (2,5 мл) каждые 12 ч
Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг (5 мл) каждые 12 ч	100 мг (2,5 мл) каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг (5 мл) каждые 12 ч	100 мг (2,5 мл) каждые 12 ч

Подбор дозы для приема внутрь

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вифенд для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг (5 мл суспензии) каждые 12 ч до 300 мг (7,5 мл суспензии) каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг (2,5 мл суспензии) до 150 мг (3,75 мл суспензии) каждые 12 ч.

Если пациент не переносит препарат в высокой дозе (то есть 300 мг внутрь каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг каждые 12 ч (для пациентов с массой тела менее 40 кг — по 100 мг каждые 12 ч).

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

Профилактика у взрослых и детей

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались. Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность вориконазола у детей в возрасте младше 2 лет не установлены.

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

	Внутривенно	Внутрь
Насыщающая доза (первые 24 часа)	9 мг/кг каждые 12 часов	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (через 24 часа после начала лечения)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения препарата, а возможность перорального приема препарата Вифенд следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует принимать во внимание, что воздействие препарата при внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг приблизительно в 2 раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.

Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола для приема внутрь у детей не изучались.

Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось (см. разделы 4.8 и 5.2).

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

Коррекция дозы

При неадекватном клиническом ответе пациента доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг). Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Способ применения

Внутри, за 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.
- Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и редким случаям возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (фенобарбитал), поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифабутином, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5 и 4.4).
- Одновременное применение с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах), поскольку эфавиренз в этих дозах значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови в этой дозе (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющихся субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиролимуса (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение со зверобоем продырявленным (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы препарата, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).
- Детский возраст до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

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

Выделены клинические штаммы микроорганизмов, обладающие пониженной чувствительностью к вориконазолу. Однако повышенные минимальные подавляющие концентрации (МПК) не всегда позволяют предсказать клиническую неэффективность: известны случаи, когда вориконазол был эффективен у пациентов, инфицированных микроорганизмами, устойчивыми к другим азолам. Оценить корреляцию между активностью вориконазола в условиях *in vitro* и клиническими результатами лечения трудно, учитывая сложность пациентов, которых включали в клинические исследования. Пограничные концентрации вориконазола, позволяющие оценивать чувствительность к этому препарату, не установлены.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

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

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

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

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

- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.
- Кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью.
- Синусовая брадикардия.
- Существующие аритмии с клиническими проявлениями.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел 4.5).

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

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

Гепатотоксичность

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

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

Мониторинг функции печени

Во время лечения вориконазолом рекомендуется постоянно контролировать функцию печени как у детей, так и у взрослых. Клиническое ведение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение активности АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца терапии. В случае продолжении лечения при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота лабораторного обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц. При выраженном повышении биохимических показателей функции печени вориконазол следует отменить, если только соотношение риска и пользы терапии согласно медицинской оценке не оправдывает ее дальнейшее применение (см. раздел 4.2).

Зрительные нарушения

При лечении вориконазолом примерно у 21 % пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям.

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

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

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

Нежелательные явления со стороны почек

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

Мониторинг функции почек

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

Мониторинг функции поджелудочной железы

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

Нежелательные явления со стороны кожи

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

Во время лечения вориконазолом у пациентов наблюдались случаи тяжелых нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или смертельными (см. раздел 4.8). Если у пациента развиваются тяжелые нежелательные кожные реакции, то вориконазол следует отменить. Так как во время терапии вориконазолом возможно развитие фотосенсибилизации, то во время лечения пациентам (в том числе и детям) рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и принимать защитные меры, такие как ношение одежды и применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Нежелательные явления со стороны надпочечников

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

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

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом CYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5). Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников также отмечался у пациентов, получающих вориконазол одновременно с кортикостероидами.

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

Длительное лечение

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

Неинфекционный периостит

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

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Поскольку период полувыведения алфентанила при его одновременном применении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4)

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

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Фенитоин (мощный индуктор цитохрома P450 и субстрат изофермента CYP2C9)

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

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

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

Глаздегид (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию

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

Рифабутин

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

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

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

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина)

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

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_t) вориконазола. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

В состав препарата Вифенд, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, входит сахароза (в 1 мл готовой суспензии содержится 542,40 мг сахарозы – 0,05 ХЕ).

Вспомогательные вещества

Сахароза

Этот лекарственный препарат содержит сахарозу (0,54 г на 1 мл). Это следует принимать во внимание при применении у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат. Может нанести вред здоровью зубов.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 5 мл суспензии то есть по сути не содержит натрия. Пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия, необходимо проинформировать о том, что этот лекарственный препарат практически не содержит натрия.

Дети

Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 2 лет и старше при постоянном контроле функции печени. У детей чаще отмечается повышение активности ферментов печени. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице ниже:

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт».	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) <i>[мощные индукторы цитохрома P₄₅₀]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i> Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки* Одновременное применение 300 мг эфавиренза 1 раз в сутки и вориконазола 400 мг 2 раза в сутки*	С _{max} эфавиренза ↑ 38 % AUC _т эфавиренза ↑ 44 % С _{max} вориконазола ↓ 61 % AUC _т вориконазола ↓ 77 % В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: С _{max} эфавиренза ↔ AUC _т эфавиренза ↑ 17 % В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: С _{max} вориконазола ↑ 23 % AUC _т вориконазола ↓ 7 %	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. При отмене терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие вориконазола с алкалоидами спорыньи (эрготамином и дигидроэрготамином) не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций данных препаратов в плазме крови и приводить к эрготизму.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Луразидон <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие вориконазола с луразидоном не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие вориконазола с налоксеголом не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i> 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг 2 раза в сутки)*	В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: C_{\max} вориконазола ↓ 69 % AUC_t вориконазола ↓ 78 % C_{\max} рифабутина ↑ 195 % AUC_t рифабутина ↑ 331 % C_{\max} вориконазола ↑ 104 % AUC_t вориконазола ↑ 87 %	Противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i>	C_{\max} вориконазола ↓ 93 % AUC_t вориконазола ↓ 96 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
<p>Ритонавир (ингибитор протеаз) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i></p> <p>Высокие дозы (400 мг 2 раза в сутки)</p> <p>Низкие дозы (100 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p>C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ ритонавира ↔</p> <p>C_{max} вориконазола ↓ 66 %</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 82 %</p> <p>C_{max} ритонавира ↓ 25 %</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ ритонавира ↓ 13 %</p> <p>C_{max} вориконазола ↓ 24 %</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 39 %</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше 2 раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3).</p> <p>Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения.</p>
<p>Зверобой продырявленный <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀ и P-гликопротеина]</i></p> <p>300 мг 3 раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 59 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Толваптан <i>[субстрат изофермента CYP3A]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Венетоклак [субстрат CYP3A]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса..	Одновременное применения вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности.
Флуконазол (200 мг 1 раз в сутки) <i>[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]</i>	C_{max} вориконазола ↑ 57 % AUC_t вориконазола ↑ 79 % Изменения C_{max} и AUC_t флуконазола не установлены	Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
<p>Фенитоин <i>[субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i></p> <p>300 мг 1 раз в сутки</p> <p>300 мг 1 раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p>C_{\max} вориконазола ↓ 49 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 69 %</p> <p>C_{\max} фенитоина ↑ 67 % AUC_{τ} фенитоина ↑ 81 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, C_{\max} вориконазола ↑ 34 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 39 %</p>	<p>Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением тех случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.</p> <p>Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки).</p>
<p>Летермовир <i>[индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]</i></p>	<p>C_{\max} вориконазола ↓ 39 % AUC_{0-12} вориконазола ↓ 44 % C_{12} вориконазола ↓ 51 %</p>	<p>Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола.</p>
<p>Лемборексант <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.</p>	<p>Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.</p>

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Глаздегиб <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, бозутиниб, церитиниб, дабрафениб, нилотиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг 2 раза в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP2C9]</i> Другие пероральные антикоагулянты, включая, но не ограничиваясь, фенпрокумон, аценокумарол <i>[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</i>	Увеличение максимального протромбинового времени было приблизительно в 2 раза. Предполагается, что вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	Если пациентам, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.
Ивакафтор <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития побочных реакций.	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Эзопиклон <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона.	Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.
Бензодиазепины <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза) Мидазолам (7,5 мг однократная доза внутрь) Другие бензодиазепины (например, триазолам, алпразолам)	Согласно данным независимого исследования $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 3,7 раза Согласно данным независимого исследования C_{max} мидазолама ↑ в 3,8 раз $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 10,3 раза Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.

<p>Иммунодепрессанты [субстраты изофермента CYP3A4]</p>		
<p>Сиролимус (2 мг однократно)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования, C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3).</p>
<p>Эверолимус [также субстрат P gp]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4).</p>
<p>Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии)</p>	<p>C_{max} циклоспорина ↑ 13 % $AUC_{0-\infty}$ циклоспорина ↑ 70 %</p>	<p>При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.</p>
<p>Такролимус (0,1 мг/кг однократно)</p>	<p>C_{max} такролимуса ↑ 117 % $AUC_{0-\infty}$ такролимуса ↑ 221 %</p>	<p>При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение</p>

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
		концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования, C_{max} оксикодона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раз	Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться контроль пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.
Метадон (32–100 мг 1 раз в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUC_{τ} R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % C_{max} S-метадона ↑ 65 % AUC_{τ} S-метадона ↑ 103 %	Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно понадобится снижение дозы метадона.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
<p>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты изофермента CYP2C9]</p> <p>Ибупрофен (400 мг однократно)</p> <p>Диклофенак (50 мг однократно)</p>	<p>C_{max} S-ибупрофена ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 %</p> <p>C_{max} диклофенака ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %</p>	<p>Пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозу НПВП.</p>
<p>Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)* [ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]</p>	<p>C_{max} омепразола ↑ 116 % AUC_{τ} омепразола ↑ 280 % C_{max} вориконазола ↑ 15 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 41 %</p> <p>Вориконазол также может угнетать действие и других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных.</p>	<p>Коррекция дозы вориконазола не требуется.</p> <p>При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в 2 раза.</p>
<p>Пероральные контрацептивы* [субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19]</p> <p>Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг 1 раз в сутки)</p>	<p>C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36 % AUC_{τ} этинилэстрадиола ↑ 61 %</p> <p>C_{max} норэтистерона ↑ 15 % AUC_{τ} норэтистерона ↑ 53 %</p> <p>C_{max} вориконазола ↑ 14 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 46 %</p>	<p>Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.</p>

Лекарственное средство <i>(механизм взаимодействия)</i>	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Наркотические анальгетики короткого действия <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	Согласно данным независимого исследования: AUC _{0-∞} алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: AUC _{0-∞} фентанила ↑ в 1,34 раза	Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для предотвращения угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с приемом наркотических анальгетиков короткого действия, и при необходимости их доза должна быть снижена.
Статины (например, ловастатин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина.
Производные сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибенкламид) <i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкристин и винбластин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4]	Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ: саквинавира, ампренавира и нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы цитохрома P ₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]	Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.
Третиноин [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития побочных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Циметидин (400 мг два раза в сутки) <i>[неспецифически ингибирует цитохром P₄₅₀ и повышает уровень pH желудочного сока]</i>	C _{max} вориконазола ↑ 18 % AUC _t вориконазола ↑ 23 %	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) <i>[субстрат P-гликопротеина]</i>	C _{max} дигоксина ↔ AUC _t дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется
Индинавир (800 мг три раза в сутки) <i>[ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i>	C _{max} индинавира ↔ AUC _t индинавира ↔ C _{max} вориконазола ↔ AUC _t вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) <i>[ингибитор изофермента CYP3A4]</i> Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки)	C _{max} и AUC _t вориконазола ↔ C _{max} и AUC _t вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Коррекции дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) <i>[субстрат уридин-5'-дифосфат--глюкуронилтрансферазы]</i>	C _{max} микофеноловой кислоты ↔ AUC _t микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	C_{\max} преднизолона ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднизолона ↑ 34 %	Коррекции дозы не требуется Пациенты, получающие длительное лечение вортиконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников, как во время лечения, так и после прекращения применения вортиконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) <i>[повышает pH желудочного сока]</i>	C_{\max} и AUC_t вортиконазола ↔	Коррекции дозы не требуется

Фармакокинетический параметр, основанный на 90 % доверительном интервале среднего геометрического значения находится внутри (↔), выше (↑) или ниже (↓) интервала 80 % - 125 %.

* Взаимное воздействие.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вифенд должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Достаточной информации о применении вортиконазола у беременных женщин нет. В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен.

Вортиконазол 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.

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

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности, управления транспортными средствами или использования сложной техники. При приеме вориконазола пациенты не должны водить автомобиль по ночам.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Критерии оценки частоты: очень часто $\geq 10\%$; часто от $\geq 1\%$ до $<10\%$; нечасто от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; редко от $> 0,01\%$ до $< 0,1\%$; очень редко $< 0,01\%$; частота неизвестна - невозможно определить частоту на основании имеющихся данных.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся)
-------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	---	---	---

					данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		синусит, гастроэнтери, гингивит	псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)					плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи <i>in situ</i> или болезнь Боуэна)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия	депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания		
Нарушения со стороны иммунной системы			аллергические реакции, анафилактические реакции		
Эндокринные нарушения			недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз	гипертиреоз	
Нарушения метаболизма и питания	периферические отеки	гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в			

		пострегистрационных исследованиях)			
Психические нарушения		галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, бессонница, ажитация			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм	отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, синдром - периферической нейропатии, атаксия, гипестезия, обморок, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия)	печеночная энцефалопатия, синдром Гийена — Барре, нистагм	
Нарушения со стороны органа зрения	нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая	кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза	отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит	атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы	

	слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источник в света, ночная слепота, осциллопс ия, фотопсия, мерцатель ная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающи е помутнени я стекловидн ого тела и ксантопсия)				
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			вертиго, гипоакузия, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца		наджелудочко вая аритмия, тахикардия, брадикардия	фибрилляци и желудочков, желудочкова я экстрасистол	аритмия по типу «пируэт», полная атриовентри кулярная	

			ия, желудочкова я тахикардия, наджелудочк овая тахикардия	блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии	
Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипотензия, флебит	тромбофлебит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	угнетение дыхания	отек легких, острый респираторный дистресс-синдром			
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота, диарея, боль в животе	хейлит	запор, дуоденит, диспепсия, глоссит, панкреатит, отек языка		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонение от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилт	желтуха, холестатическая желтуха, гепатит	печеночная недостаточность, холецистит, холелитиаз, увеличение печени		

	рансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия)				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	экссфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема	синдром Стивенса — Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь	псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема	кожная форма системной красной волчанки, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
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 месте введения	лихорадка	озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное	реакция/воспаление на месте инъекции		

		заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта)			
Лабораторные и инструментальные данные		повышение концентрации креатинина в крови	удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации и холестерина в крови		

Дети

Было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 2 до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии ворионазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08
Эл.почта: vigilance@pharm.kg
<http://www.pharm.kg>

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 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135
Эл.почта: farm@dari.kz
<https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

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

Симптомы

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AC03

Механизм действия

Вориконазол — противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования

14 α -стерола, опосредованного через грибковый цитохромом P₄₅₀, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14 α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P₄₅₀ грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

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

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

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

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

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

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

Выявлена также активность вориконазола *in vitro* в отношении *Curvularia* spp. и *Sporothrix* spp., однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая характеристика фармакокинетики

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение AUC_t . Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению AUC_t в среднем в 2,5 раза. Воздействие вориконазола при приеме внутрь поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) соответствует воздействию вориконазола при применении внутривенно в дозе 3 мг/кг. При приеме внутрь поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) воздействие соответствует воздействию вориконазола при внутривенном применении в дозе 4 мг/кг.

При приеме насыщающих доз вориконазола равновесная концентрация достигается в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних (но не в насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь; C_{max} достигается через 1–2 часа после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96 %. При многократном приеме вориконазола с пищей с большим содержанием жиров C_{max} и AUC_t снижаются на 34 % и 24 %, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

Распределение

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

Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и определяется в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем, пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20 % представителей азиатского происхождения и у 3-5 % представителей европеоидной и негроидной рас.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 72 % от общего количества циркулирующих в плазме крови метаболитов с радиоактивной меткой. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не вносит вклад

в клинический эффект вориконазола.

Элиминация

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

После многократного приема внутрь и внутривенного введения в моче обнаруживается около 83 % и 80 % дозы препарата, соответственно. Большая часть (> 94 %) общей дозы выводится в течение первых 96 часов после приема внутрь и внутривенного введения.

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

При однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг пациентами с нормальной функцией почек и пациентами с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) < 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови примерно одинаково у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

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

При многократном приеме препарата внутрь AUC_t вориконазола сопоставима у пациентов со средней степенью нарушения функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза/сут, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетики вориконазола у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. Рекомендации по дозированию препарата см. в разделе 4.2.

Лица пожилого возраста

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

Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Другие особые группы

Пол

При многократном приеме вориконазола внутрь C_{\max} и AUC_{τ} у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Значимых различий C_{\max} и AUC_{τ} у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 91 % выше, чем у мужчин после приема препарата в виде суспензии. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны.

Возраст

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

Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Дети

Предполагаемая общая концентрация вориконазола у детей при приеме внутрь поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимально 350 мг) 2 раза в сутки сопоставима с таковой у взрослых при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в 2 раза выше, чем при приеме внутрь в дозе 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте и в этом случае может быть показано внутривенное введение.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Кремния диоксид коллоидный безводный
Титана диоксид
Камедь ксантановая
Натрия цитрата дигидрат

Лимонная кислота безводная
Натрия бензоат
Ароматизатор апельсиновый

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Срок годности готовой суспензии не более 14 дней при температуре не выше 30 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °С.

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

Флакон следует держать плотно закрытым.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 40 мг/мл.

45 г порошка во флакон из полиэтилена высокой плотности объемом 100 мл, укупороженный полипропиленовой крышкой с прокладкой из полиэтилена низкой плотности с защитой от детей и с контролем первого вскрытия.

1 флакон со шприцем на 5 мл, адаптером, мерной чашкой на 23 мл и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Указания по приготовлению суспензии

1. Аккуратно встряхните флакон с порошком, затем вскройте его.
2. Следует добавить всего 46 мл воды: отмерьте 23 мл воды с помощью мерной чашки (заполнить чашку до риски). Добавьте воду во флакон. С помощью той же мерной чашки отмерьте еще 23 мл воды. Добавьте это количество во флакон.
3. Закройте флакон и энергично встряхивайте в течение 1 минуты.
4. Снимите крышку с защитой от детей. Вставьте адаптер в горлышко флакона.
5. Прикрепите крышку обратно.
6. Запишите на этикетке дату окончания срока годности суспензии (срок годности готовой суспензии 14 дней).

Инструкции по использованию суспензии:

Перед каждым употреблением флакон с суспензией необходимо встряхивать в течение 10 секунд. Готовую суспензию необходимо применять, используя мерный шприц, представленный в каждой упаковке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

Адрес: 235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

Тел.: +1 (212) 733-2323

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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