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 готовой 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 это противогрибковый препарат из группы триазолов, который обладает широким спектром действия и показан к применению у взрослых, а также детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет по приведенным ниже показаниям.

- инвазивный аспергиллез;
- кандидемия у пациентов без нейтропении;
- тяжелые инвазивные кандидозные инфекции, устойчивые к флуконазолу, вызванные грибами рода *Candida* (включая *C. krusei*);
- кандидоз пищевода;
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
- вориконазол следует применять главным образом у пациентов с прогрессирующими и потенциально угрожающими жизни инфекциями;
- 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

Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, следует контролировать и, при необходимости, корректировать до начала и во время терапии вориконазолом (см. также раздел 4.4).

Препарат Вифенд также выпускается в виде таблеток 50 мг и 200 мг и порошка 200 мг для приготовления раствора для инфузий.

Режим дозирования

Взрослые пациенты
Лечение грибковых инфекций (см. раздел 4.1)
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	3-4 мг/кг каждые 12 ч	5 мл (200 мг) каждые 12 ч	2,5 мл (100 мг) каждые 12 ч

«прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов			
Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные *Scedosporium* spp.и *Fusarium* spp. / прогрессирующие и потенциально угрожающие жизни инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	5 мл (200 мг) каждые 12 ч	2,5 мл (100 мг) каждые 12 ч
Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	3-4 мг/кг каждые 12 ч	5 мл (200 мг) каждые 12 ч	2,5 мл (100 мг) каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	5 мл (200 мг) каждые 12 ч	2,5 мл (100 мг) каждые 12 ч

Продолжительность терапии
Длительность терапии должна быть максимально короткой с учетом клинического и микологического ответа у пациентов. Длительность лечения не должна превышать 180 дней.

Коррекция дозы (у взрослых)
В случае недостаточного ответа на терапию пероральная поддерживающая доза может быть увеличена до 7,5 мл (300 мг) 2 раза в сутки. Для пациентов с массой тела менее 40 кг пероральная доза может быть увеличена до 3,75 мл (150 мг) 2 раза в сутки.

В случае непереносимости высоких доз (то есть 300 мг внутрь каждые 12 ч) пероральную дозу постепенно снижают с шагом 1,25 мл (50 мг) до достижения поддерживающей дозы 5 мл (200 мг) 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг — 2,5 мл (100 мг) 2 раза в сутки).

Рекомендации по применению препарата в профилактических целях приведены ниже.

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

Режим дозирования
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.

Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
Коррекции дозы у пожилых людей не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек
Нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику вориконазола при пероральном приеме. В связи с этим коррекция дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени
При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) 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.

Дети
Безопасность и эффективность препарата Вифенд у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Применение у детей (от 2 до < 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет с низкой массой тела (< 50 кг)
Вориконазол подросткам в возрасте от 12 до 14 лет следует назначать в таких же дозах, как и у детей, поскольку у подростков в возрасте от 12 до 14 лет метаболизм вориконазола более схож с метаболизмом у детей, чем у взрослых.

	Внутривенно	**Суспензия для приема внутрь**
Режим насыщающей дозы (первые 24 часа)	9 мг/кг каждые 12 часов	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (через 24 часа после начала лечения)	8 мг/кг 2 раза в сутки	0,225 мл/кг (9 мг/кг) 2 раза в сутки [максимальная доза 8,75 мл (350 мг) 2 раза в сутки]

Примечание. По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до < 12 лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до < 18 лет.

Рекомендуется начинать терапию с внутривенного введения препарата; возможность перорального приема следует рассматривать только после значительного клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует отметить, что уровни воздействия вориконазола при внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг приблизительно в 2 раза выше, чем при пероральном приеме в дозе 9 мг/кг.

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

Другие группы подростков (от 12 до 14 лет и с массой тела ≥ 50 кг; от 15 до 18 лет независимо от массы тела)
Вориконазол назначают в дозах, аналогичных дозам для взрослых.

Коррекция дозы (у детей от 2 до < 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 14 лет с низкой массой тела (от 12 до 14 лет с массой тела < 50 кг)
При недостаточном ответе пациента на терапию доза для перорального применения может быть увеличена с шагом 0,025 мл/кг (1 мг/кг) [или с шагом 1,25 мл (50 мг), если изначально препарат принимался в максимальной пероральной дозе 8,75 мл (350 мг)]. При непереносимости пациентом терапии дозу для перорального применения следует уменьшать с шагом 0,025 мл/кг (1 мг/кг) [или с шагом 1,25 мл (50 мг), если изначально препарат принимался в максимальной пероральной дозе 8,75 мл (350 мг)].

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

Способ применения
Внутрь, не менее чем за 1 ч до еды или спустя не менее 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 типа «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным, 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 вориконазола в стандартных дозах с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки противопоказано, поскольку эфавиренз в этих дозах значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови здоровых людей при таких дозах. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5; информацию о более низких дозах см. в разделе 4.4).
- Одновременное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), поскольку ритонавир в этой дозе значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови у здоровых людей (см. раздел 4.5; информацию о более низких дозах см. в разделе 4.4).
- Одновремненое 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 с налоксеголом, являющимся субстратом цитохрома CYP3A4, поскольку повышенные концентрации налоксегола в плазме могут спровоцировать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с толваптаном, поскольку сильные ингибиторы цитохрома CYP3A4, такие как вориконазол, значительно повышают плазменные концентрации толваптана в плазме крови (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).
- Одновременное применение с финереноном, так как это может привести к значительному усилению воздействия финеренона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>Гиперчувствительность</u>

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

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола связано с удлинением интервала QTc на электрокардиограмме. Сообщалось о редких случаях мерцания/трепетания желудочков 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 применять у пациентов со следующими потенциально проаритмическими состояниями:

- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QTc.
- Кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью.
- Синусовая брадикардия.
- Существующие аритмии с клиническими проявлениями.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QTc. Электролитные нарушения, например гипокалиемию, гипомагниемию и гипокальциемию, следует контролировать и корректировать, при необходимости, до начала и во время терапии вориконазолом (см. раздел 4.2). При исследовании на здоровых добровольцах влияния вориконазола на интервал QTc на ЭКГ при применении однократных доз, превышающих обычную дневную дозу не более, чем в 4 раза, было установлено, что ни у одного из добровольцев не наблюдалось превышения интервала выше клинически значимого порога в 500 мсек (см. раздел 5.1).

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). Нежелательные явления со стороны печени наблюдались, в основном, у пациентов с серьезными заболеваниями, главным образом, злокачественными опухолями системы крови (гемобластозами). У пациентов без каких-либо факторов риска наблюдались преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно были обратимы и проходили после прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Мониторинг функции печени

Пациенты, получающиие лечение препаратом Вифенд должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гепатотоксичности. 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. 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 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).

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

Зрительные нарушения

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 явления со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получающих вориконазол, отмечались 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

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

Мониторинг функции поджелудочной железы

Пациенты, особенно детского возраста, имеющие факторы риска развития острого панкреатита (недавняя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)) при терапии вориконазолом должны находиться под тщательным наблюдением. В такой клинической ситуации может рассматриваться возможность контроля уровня сывороточной амилазы или липазы.

Нежелательные явления со стороны кожи

- Фототоксичность
  Кроме того, применение препарата Вифенд было связано с реакциями фототоксичности, включая такие реакции, как веснушки, лентиго, актинический кератоз и псевдопорфирия. Существует повышенный риск развития кожных реакций/токсичности при одновременном применении фотосенсибилизирующих препаратов (например, метотрексат и т.п.). При терапии препаратом Вифенд 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 фактором защиты от солнечных лучей (SPF).

- Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)
  Сообщалось о случаях развития ПРК (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) у пациентов, некоторые из которых имели в анамнезе фототоксические реакции. Если

возникают фототоксические реакции следует получить консультацию различных специалистов, оценить необходимость отмены препарата Вифенд и применения альтернативных противогрибковых препаратов, а также направить пациента к дерматологу. Тем не менее, если применение препарата Вифенд будет продлено, для раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи должна регулярно выполняться дерматологическая оценка. Применение препарата Вифенд следует прекратить, если выявлены предраковые заболевания кожи или ПРК (см. ниже раздел «Длительное лечение»).

- Серьезные кожные нежелательные реакции
  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). При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить Вифенд при прогрессировании поражения кожи.

Нежелательные явления со стороны надпочечников

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

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

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

Пациенты, получающие 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 4.5). 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

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

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

Профилактика

При возникновении нежелательных реакций, связанных с применением данного препарата (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.

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

При совместном применении с вориконазолом алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, подобных по структуре алфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанила), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы перечисленных наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5). Поскольку период полувыведения алфентанила при его одновременном применении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, а также учитывая тот факт, что согласно опубликованным данным одного независимого исследования, одновременное применение фентанила и вориконазола приводило к увеличению среднего значения площади под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$) фентанила, может потребоваться частый 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 длительного действия, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодон) при одновременном применении с вориконазолом. Может потребоваться частый мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков (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. Следует избегать одновременного 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)

В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренза дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг каждые 12 часов, а доза эфавиренза должна быть снижена до 300 мг каждые 24 ч (см. раздел 4.2, 4.3 и 4.5).

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

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

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).

Рифабутин (сильный индуктор CYP450)

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)

Следует избегать совместного применения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) за исключением тех случаев, когда соотношение пользы 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 (см. раздел 4.5).

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

При одновременном применении вориконазола и метадона рекомендуется частый контроль за проявлением нежелательных и токсических эффектов метадона, включая удлинение интервала QTc, поскольку содержание метадона повышается при совместном применении с вориконазолом. 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 AUCτ вориконазола. Неизвестно, какое снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола привело бы к исчезновению данного эффекта. В том случае, если вориконазол применяется непосредственно после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

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

Безопасность и эффективность препарата у детей младше 2 лет не установлена (см. разделы 4.8 и 5.1). Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 2 лет и старше. У детей чаще отмечалось повышение активности ферментов печени (см. раздел 4.8). Функцию печени следует контролировать и у детей, и у взрослых. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь может быть ограничена у детей в возрасте от 2 до < 12 лет с мальабсорбцией и очень низкой относительно возрастной нормы массой тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

- Серьезные кожные нежелательные реакции (включая ПРК)
  Частота фототоксических реакций у детей выше. Учитывая возможность развития ПРК, в этой популяции пациентов оправдано, применение строгих мер по защите кожи от ультрафиолетового излучения. При развитии у детей явлений, связанных с фотостарением кожи, например лентиго или веснушки, рекомендуется избегать солнца и продолжать последующее дерматологическое наблюдение даже после прекращения лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вориконазол метаболизируется изоферментами цитохрома P_{450} (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 P_{450}, в частности, для веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, поскольку вориконазол является сильным ингибитором изофермента CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу ниже).

Исследования взаимодействия лекарственных средств были проведены с участием здоровых взрослых лиц мужского пола с многократным пероральным приемом

вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесной концентрации. Эти результаты актуальны и для других групп пациентов и способов введения препарата.

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

Таблица взаимодействия вориконазола с другими лекарственными средствами

Взаимодействия между вориконазолом и другими лекарственными средствами перечислены в таблице ниже (условные обозначения: 1 раз в сутки — «1 р/сут», 2 раза в сутки — «2 р/сут», 3 раза в сутки — «3 р/сут» и не установлено — «Н/У»). Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90 % доверительном интервале соотношения средних геометрических значений и означает «в пределах» (↔), «ниже» (↓) или «выше» (↑) диапазона 80–125 %. Звездочка (*) указывает на двустороннее взаимодействие. AUC_{τ}, AUC_{t} и $AUC_{0-\infty}$ обозначают площадь под кривой на протяжении интервала времени между введением двух доз, со времени 0 до первой поддающейся обнаружению концентрации и со времени 0 до бесконечности, соответственно.

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

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes).	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь): фенобарбитал, мефобарбитал *[мощные индукторы цитохрома P_{450}]*	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) *[индуктор цитохрома P_{450}; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]*		
Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг 1 р/сут и вориконазола в дозе 200 мг 2 р/сут*	C_{max} эфавиренза ↑ 38 % AUCτ эфавиренза ↑ 44 % C_{max} вориконазола ↓ 61 % AUCτ вориконазола ↓ 77 %	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг 1 р/сут или выше **противопоказано** (см. раздел 4.3).
Одновременное применение 300 мг эфавиренза 1 р/сут и вориконазола 400 мг 2 р/сут*	В сравнении с эфавирензом 600 мг 1 р/сут: C_{max} эфавиренза ↔ AUCτ эфавиренза ↑ 17 % В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 р/сут: C_{max} вориконазола ↑ 23 % AUCτ вориконазола ↓ 7 %	Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг 2 р/сут, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 р/сут. При отмене терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена (см. раздел 4.4).
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь): эрготамин и дигидроэрготамин) *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций данных препаратов в плазме крови и приводить к эрготизму.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Луразидон *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Налоксегол *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Финеренон *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации финеренона.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Рифабутин *[мощный индуктор цитохрома P_{450}]* 300 мг 1 р/сут	C_{max} вориконазола ↓ 69 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 78 % C_{max} рифабутина ↑ 195 % AUC_{τ} рифабутина ↑ 331 %	**Противопоказано** (см. раздел 4.3).
300 мг 1 р/сут (при совместном применении с вориконазолом в дозе 400 мг 2 р/сут)*	В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 р/сут, C_{max} вориконазола ↑ 104 % AUCτ вориконазола ↑ 87 %	
Рифампицин (600 мг 1 р/сут) *[мощный индуктор цитохрома P_{450}]*	C_{max} вориконазола ↓ 93 % AUCτ вориконазола ↓ 96 %	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Ритонавир (ингибитор протеаз) *[мощный индуктор цитохрома P_{450}; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]* Высокие дозы (400 мг 2 р/сут)	C_{max} и AUCτ ритонавира ↔ C_{max} вориконазола ↓ 66 % AUCτ вориконазола ↓ 82 %	Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше 2 р/сут) **противопоказано** (см. раздел 4.3).

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Низкие дозы (100 мг 2 р/сут)*	C_{max} ритонавира ↓ 25 % AUCτ ритонавира ↓ 13 % C_{max} вориконазола ↓ 24 % AUCτ вориконазола ↓ 39 %	Следует избегать совместного применения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг 2 р/сут), за исключением тех случаев, когда соотношение пользы и риска оправдывает применение вориконазола.
Зверобой продырявленный *[индуктор цитохрома P_{450} и P-гликопротеина]* 300 мг 3 р/сут (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 59 %	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Толваптан *[субстрат изофермента CYP3A]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.	**Противопоказано** (см. раздел 4.3)
Венетоклакс [субстрат CYP3A]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.	Одновременное 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 при постоянном ежедневном применении; рекомендуется тщательный мониторинг признаков токсичности.

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Флуконазол (200 мг 1 р/сут) *[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]*	C_{max} вориконазола ↑ 57 % AUCτ вориконазола ↑ 79 % Изменения C_{max} и AUC_{τ} флуконазола не установлены	Неизвестно, какое 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 изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P_{450}]* 300 мг 1 р/сут 300 мг 1 р/сут (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг 2 р/сут)*	C_{max} вориконазола ↓ 49 % AUCτ вориконазола ↓ 69 % C_{max} фенитоина ↑ 67 % AUCτ фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 р/сут, C_{max} вориконазола ↑ 34 % AUCτ вориконазола ↑ 39 %	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением тех случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина. Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 р/сут или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 р/сут (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 р/сут) (см. раздел 4.2).

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Летермовир *[индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]*	C_{max} вориконазола ↓ 39 % AUC_{0-12} вориконазола ↓ 44 % C_{12} вориконазола ↓ 51 %	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо осуществлять мониторинг на предмет снижения эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин *[индуктор CYP450]*	Сообщалось о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови.	Если нельзя избежать совместного применения вориконазола с флуклоксациллином, следует контролировать возможное снижение эффективности вориконазола (например, с помощью терапевтического лекарственного мониторинга); может потребоваться повышение дозы вориконазола.
Лемборексант *[субстрат изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.	Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.
Глаздегиб *[субстрат изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол, вероятно, может повышать концентрацию глаздегиба в плазме крови и риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ (см. раздел 4.4).

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Ингибиторы тирозинкиназы *[субстраты изофермента CYP3A4]* (включая, но не ограничиваясь): акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (см. раздел 4.4).
Антикоагулянты		
Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг 2 р/сут) *[субстрат изофермента CYP2C9]*	Максимальное увеличение протромбинового времени было приблизительно в 2 раза.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или проведение других подходящих антикоагуляционных тестов, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.
Другие пероральные кумарины, включая, но не ограничиваясь): фенпрокумон, аценокумарол *[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	
Ивакафтор *[субстрат изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития побочных реакций.	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.
Эзопиклон *[субстрат изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона.	Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Бензодиазепины *[субстраты изофермента CYP3A4]*		Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов.
Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 3,7 раза	
Мидазолам (7,5 мг однократная доза внутрь)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования C_{max} мидазолама ↑ в 3,8 раз $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 10,3 раза	
Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь, триазолам, алпразолам)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Иммунодепрессанты *[субстраты изофермента CYP3A4]*		
Сиролимус (2 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования, C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса **противопоказано** (см. раздел 4.3).
Эверолимус *[также субстрат P-gp]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.	Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4).

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии, получающих циклоспорин на протяжении длительного времени)	C_{max} циклоспорина ↑ 13 % AUCτ циклоспорина ↑ 70 %	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.

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	C_{max} такролимуса ↑ 117 % AUC_t такролимуса ↑ 221 %	При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется снизить дозу до одной трети исходной дозы и тщательно контролировать уровень такролимуса в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.</u>
Длительно действующие наркотические анальгетики *[субстраты изофермента CYP3A4]*		Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих наркотических анальгетиков, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реакций, связанных с наркотическими анальгетиками.

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования, C_{max} оксикодона↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑в 3,6 раз	
Метадон (32–100 мг 1 р/сут) *[субстрат изофермента CYP3A4]*	C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUCτ R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % C_{max} S-метадона ↑ 65 % AUCτ S-метадона ↑ 103 %	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.
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) *[субстраты изофермента CYP2C9]*		Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВС. Возможно понадобится снижение дозы НПВС.
Ибупрофен (400 мг однократно)	C_{max} S-ибупрофена ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 %	
Диклофенак (50 мг однократно)	C_{max} диклофенака ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %	

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Омепразол (40 мг 1 р/сут)* *[ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]*	C_{max} омепразола ↑ 116 % AUCτ омепразола ↑ 280 % C_{max} вориконазола ↑ 15 % AUCτ вориконазола ↑ 41 % Вориконазол также может угнетать действие и других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.	Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале лечения вориконазолом у пациентов, уже получающих омепразол в дозе 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола вдвое.
Пероральные контрацептивы* *[субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19]* Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг 1 р/сут)	C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36 % AUCτ этинилэстрадиола ↑ 61 % C_{max} норэтистерона ↑ 15 % AUCτ норэтистерона ↑ 53 % C_{max} вориконазола ↑ 14 % AUCτ вориконазола ↑ 46 %	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Наркотические анальгетики короткого действия *[субстраты изофермента CYP3A4]*		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 тщательным и постоянным наблюдением для предотвращения угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с приемом наркотических анальгетиков короткого действия.
Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑в 6 раз	
Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	Согласно данным одного опубликованного независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза	
Статины (например, ловастатин) *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, что в свою очередь, может приводить к рабдомиолизу.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина.

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Производные сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь): толбутамид, глипизид, глибенкламид) *[субстраты изофермента CYP2C9]*	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно,вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь): винкристин и винбластин *[субстраты изофермента CYP3A4]*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (включая, но не ограничиваясь): саквинавир, ампренавир и нелфинавир* *[ингибиторы и субстратыизофермента CYP3A4]*	Клинические исследования не проводились. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что вориконазол может угнетать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	Может потребоваться тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсуттсвия эффективности препарата. 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]*	Клинические исследования не проводились. Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. Результаты влияния эфавиренза на вориконазол позволяют предположить, что метаболизм вориконазола может индуцироваться ННИОТ.	Может потребоваться тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности препарата. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.

Лекарственное средство *(механизм взаимодействия)*	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
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.
Циметидин (400 мг 2 р/сут) *[неспецифически ингибирует цитохром P_{450} и повышает уровень pH желудочного сока]*	C_{max} вориконазола ↑ 18 % AUCτ вориконазола ↑ 23 %	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин (0,25 мг 1 р/сут) *[субстрат P-гликопротеина]*	C_{max} дигоксина ↔ AUCτ дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется
Индинавир (800 мг 3 р/сут) *[ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]*	C_{max} индинавира ↔ AUCτ индинавира ↔ C_{max} вориконазола ↔ AUCτ вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов		Коррекции дозы не требуется
Эритромицин (1 г 2 р/сут) *[ингибитор изофермента CYP3A4]*	C_{max} и AUCτ вориконазола ↔	
Азитромицин (500 мг 1 р/сут)	C_{max} и AUCτ вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	
Микофеноловая кислота (1 г однократно) *[субстрат уридин-5'-дифосфат--глюкуронилтрансферазы]*	C_{max} микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется
Кортикостероиды		

Лекарственное средство ***(механизм взаимодействия)***	**Взаимодействие Изменения фармакокинетических параметров (%)**	**Рекомендации при одновременном применении**
Преднизолон (60 мг однократно) *[субстрат изофермента CYP3A4]*	C_{max} преднизолона ↑ 11 % AUC_0-преднизолона↑ 34 %	Коррекции дозы не требуется Пациенты, получающие 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 2 р/сут) *[повышает pH желудочного сока]*	C_{max} и AUCτ вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет. В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Возможный риск для человека неизвестен.

Вориконазол не следует применять во время беременности за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Лактация

Данные о проникновении вориконазола в грудное молоко отсутствуют. При начале 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 оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, измененное/улучшенное зрительное восприятие и/или светобоязнь. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности управления транспортными средствами или использования сложной техники.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о безопасности вориконазола у взрослых установлены на основании результатов объединенной базы данных по безопасности, полученных у более чем 2000 пациентов (в том числе 1603 взрослых пациентов в терапевтических исследованиях и 270 пациентов в профилактических исследованиях), 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 были обычно легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола при соответствующем анализе данных не выявлено.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Категории частоты определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна - невозможно определить частоту на основании имеющихся данных.
В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности.

Нежелательные реакции у получавших вориконазол пациентов:

Системно-органный класс	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)**	**Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)**	**Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)**
Инфекции и инвазии		синусит	псевдомембранозный колит		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		плоскоклеточный рак (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна)*, **			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		агранулоцитоз[1], панцитопения, тромбоцитопения[2], лейкопения, анемия	недостаточность костного мозга, лимфаденопатия, эозинофилия	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	анафилактоидные реакции	
Эндокринные нарушения			недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз	гипертиреоз	
Нарушения метаболизма и питания	периферические отеки	гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия			
Психические нарушения		депрессия, галлюцинации, тревога,			

		ажитация, бессонница, 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	нарушения зрения[6]	кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза	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			гипоакузия, вертиго, шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца		наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия	фибрилляции желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия,	аритмия типа «пируэт» (torsades de pointes), полная атриовентрикулярная блокада,	

			удлинение интервала QT на электрокардиограмме, наджелудочковая тахикардия	блокада ножки пучка Гиса, узловой ритм сердца	
Нарушения со стороны сосудов		артериальная гипотензия, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	угнетение дыхания[9]	острый респираторный дистресс-синдром, отек легких,			
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, боль в животе, тошнота	хейлит, диспепсия, запор, гингивит	перитонит, панкреатит, отек языка, дуоденит, гастроэнтерит, глоссит		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонение от нормы результатов функциональных печеночных тестов	желтуха, холестатическая желтуха, гепатит[10]	печеночная недостаточность, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	эксфолиативный дерматит, алопеция, макулопапулезная сыпь, кожный зуд, эритема, фототоксичность**	синдром Стивенса — Джонсона[8], пурпура, крапивница, аллергический дерматит, папулезная сыпь, макулярная сыпь, экзема	токсический эпидермальный некролиз[8], лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)[8], ангионевротический	кожная форма системной красной волчанки*, веснушки*, лентиго*

				отек, актинический кератоз*, псевдопорфирия, многоформная эритема, псориаз, лекарственная сыпь	
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	боль в грудной клетке, отек лица[11], астения, озноб	реакция/воспаление на месте инъекции, гриппоподобное заболевание		
Лабораторные и инструментальные данные		повышение концентрации креатинина в крови	повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации 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, 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

Нарушение вкусового восприятия
В трех исследованиях биоэквивалентности с использованием порошка для приготовления суспензии для приема внутрь связанное с лечением изменение вкуса отмечалось у 12 (14 %) пациентов.

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

Механизм развития зрительных нарушений неизвестен, хотя, вероятнее всего, их возникновение связано с действием препарата на сетчатку. При изучении влияния вориконазола на функцию сетчатки в исследовании с участием здоровых добровольцев было выявлено снижение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ) на фоне приема вориконазола. С помощью ЭРГ измеряют электрический ток в сетчатке. Изменения на ЭРГ не прогрессировали при продолжении терапии 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 средней степени тяжести. Во время лечения препаратом Вифенд 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 Вифенд при прогрессировании поражения кожи. Сообщалось о таких реакциях фоточувствительности, как веснушки, лентиго и актинический кератоз, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях ПРК (включая ПРК in situ или болезнь Боуэна) у пациентов, получавших Вифенд в течение длительного времени; механизм возникновения опухоли неизвестен (см. раздел 4.4).

Биохимические показатели функции печени
Общая частота повышения уровня трансаминаз > 3 раз ВГН (что не обязательно было нежелательной реакцией) у пациентов, получавших вориконазол в ходе клинических исследований, составляет 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).

Профилактика
В ходе открытого сравнительного многоцентрового исследования для сравнения вориконазола и итраконазола как средств первичной профилактики у взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ, окончательная отмена препарата по причине 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 после начала лечения и требовавшие окончательной отмены препарата исследования, наблюдались у 50 пациентов (21,4 %), получавших вориконазол, и у 18 пациентов (7,1 %), получавших итраконазол.

<u>Дети</u>

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 раннего доступа к незарегистрированному препарату. 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 нежелательные явления (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 раннего доступа к незарегистрированному препарату при неэффективности других методов лечения, наблюдались следующие нежелательные реакции (для которых не может быть исключена связь с вориконазолом): реакция светочувствительности (1), аритмия (1), панкреатит (1), повышение уровня билирубина в крови (1), повышение уровня печеночных ферментов (1), сыпь (1) и отек диска зрительного нерва (1). В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях панкреатита у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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 Байконыр, ул. А. Иманова 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Тел.: +7 (7172) 235-135
Эл.почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz/

4.9. Передозировка

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

Симптомы
Имеется сообщение о единичном случае светобоязни, продолжительностью 10 минут.

Лечение
Антидот вориконазола неизвестен.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.
Код АТХ: J02AC03

Механизм действия

Вориконазол — противогрибковый препарат из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного через грибковый цитохромом P_{450}, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что, возможно, обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P_{450} грибков, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P_{450} млекопитающих.

Клиническая эффективность и безопасность

In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei,* устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидную активность в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. Кроме того, в условиях *in vitro* вориконазол обладает противогрибковым действием против патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно 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 (часто 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, Penicilliums spp.,* включая *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp., включая *T. beigelii.*

Продемонстрирована активность вориконазола *in vitro* в отношении клинических штаммов *Acremoniums* 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.

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 противоинфекционное 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 обычно для всех этих видов минимальная ингибирующая концентрация (МИК) вориконазола составляет менее 1 мг/л.

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

Границы чувствительности согласно EUCAST

Виды *Candida* и *Aspergillus*	**Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) (мг/л)**	
	≤ Ч (чувствительные)	**> У (устойчивые)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25

Candida glabrata	Данных недостаточно (ДН)	ДН
Candida krusei	ДН	ДН
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	ДН	ДН
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения для *Candida*[3]	ДН	ДН
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	ДН[5]	ДН[5]
Aspergillus niger	ДН[5]	ДН[5]
Aspergillus terreus	ДН[5]	ДН[5]
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения[6]	ДН	ДН

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

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

[3] Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения определялись главным образом на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики 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 (неинвазивные 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 штаммами *Aspergillus spp.*: эффективность у пациентов с аспергиллезом и неблагоприятным прогнозом

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

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

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

Эти исследования включали случаи аспергиллеза головного мозга, придаточных пазух носа, легких и диссеминированной инфекции у пациентов с трансплантатами костного мозга и солидных органов, гематологическими злокачественными новообразованиями, раком 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 первичном анализе благоприятный ответ, по оценке Комитета по анализу данных (КАД), не имеющего доступа к исследуемому лекарственному препарату,

определялся как исчезновение или положительная динамика всех клинических признаков и симптомов инфекции с отсутствием грибов рода *Candida* в крови и в инфицированных участках глубоких тканей через 12 недель после окончания терапии (ОТ). Пациенты, не прошедшие оценку через 12 недель после ОТ, рассматривались как не ответившие на лечение. В этом анализе благоприятный ответ наблюдался у 41 % пациентов в обеих группах лечения.

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

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

Временная точка	***Вориконазол*** (N = 248)	***Амфотерицин В → флуконазол*** (N = 122)
ОТ	178 (72 %)	88 (72 %)
2 недель 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 *Candida* spp.
В исследовании приняли участие 55 пациентов с тяжелыми рефрактерными системными инфекциями, вызванными *Candida spp.* (включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивного кандидоза), у которых предыдущая противогрибковая терапия, в частности флуконазолом, была неэффективной. Благоприятный ответ на лечение вориконазолом наблюдался у 24 пациентов (у 15 пациентов полный ответ, у 9 пациентов частичный ответ). У пациентов, инфицированных резистентными к флуконазолу штаммами, не принадлежащими к виду *albicans*, благоприятный ответ на лечение наблюдался у 3 из 3 пациентов, инфицированных *C. krusei* (полный ответ), и у 6 из 8 пациентов, инфицированных *C. glabrata* (у 5 — полный ответ, у 1 — частичный ответ). Данные о клинической эффективности подтверждались немногочисленными результатами определения чувствительности возбудителей к препарату.

Инфекции, вызванные грибами рода *Scedosporium* и *Fusarium*
Была продемонстрирована эффективность вориконазола против следующих редких патогенных грибов.

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

Грибы рода *Fusarium*: семь (3 пациента с полным ответом и 4 пациента с частичным) из 17

пациентов были успешно пролечены вориконазолом. У 3 из этих 7 пациентов наблюдалась инфекция глаз, у 1 — инфекция придаточных пазух носа и у 3 пациентов — диссеминированная инфекция. Еще 4 пациента с фузариозом были инфицированы несколькими возбудителями; у 2 из этих пациентов исход лечения был удачным.

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

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

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

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

Конечные точки исследования	**Вориконазол N = 224**	**Итраконазол N = 241**	**Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)**	**P-значение**
Эффективность лечения на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Эффективность лечения на день 100	121 (54,0 %)	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	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	–0,7 % (–3,1 %,	0,5390

доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 180 дню			1,6 %)	
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 % доверительный интервал (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 исследования
** 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 % доверительный интервал (ДИ)**
Частота случаев заражения ИГИ после лечения — день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	–0,5 % (–3,7 %; 2,7 %)**
Эффективность лечения на день 180*	70 (56,0 %)	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 MITT 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 MITT составила 95,5 дня.

Подтвержденные или подозреваемые ИГИ развились у 7,5 % (3/40) пациентов в течение первого года после трансплантации ГСК, включая 1 случай кандидемии, 1 случай сцедоспориоза (обе инфекции как рецидив имевшейся ранее ИГИ) и 1 случай зигомикоза. Выживаемость на день 180 составила 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.

Дети
Пятьдесят три (53) пациента детского возраста от 2 до < 18 лет получали лечение вориконазолом в двух проспективных открытых несравнительных многоцентровых клинических исследованиях. В одно исследование был включен 31 пациент с возможным, подтвержденным или вероятным инвазивным аспергиллезом (ИА), из которых 14 пациентов имели подтвержденный или вероятный ИА и были включены в анализы эффективности MITT. Во второе исследование было включено 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 MITT. У пациентов с ИА показатели частоты общего ответа через 6 недель составляли 64,3 % (9/14), показатель общего ответа составлял 40 % (2/5) среди пациентов в возрасте от 2 до < 12 лет и 77,8 % (7/9) среди пациентов в возрасте от 12 до < 18 лет. Для пациентов с ИКК глобальный ответ на момент ОТ составил 85,7 % (6/7), и у пациентов с КП глобальный ответ на момент ОТ составлял 70 % (7/10). Частота общего ответа (ИКК и КП объединены) составляла 88,9 % (8/9) для детей от 2 до < 12 лет и 62,5 % (5/8) для от < 12 до 18 лет.

Клинические исследования по оценке интервала QTc
Для оценки влияния трех пероральных доз вориконазола и кетоконазола на интервал QTc было проведено плацебо-контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование с однократным приемом препарата с участием здоровых добровольцев. 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. Ни у одного участника

исследования не наблюдалось удлинения интервала, превышающего потенциально клинически значимый порог в 500 мсек.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая характеристика фармакокинетики

Фармакокинетику вориконазола изучали у здоровых пациентов, 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 схожи с аналогичными показателями у здоровых пациентов.

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

Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь; C_{max} достигается через 1–2 часа после приема. Абсолютная биодоступность вориконазола при приеме внутрь оценивается в 96 %. Была установлена биоэквивалентность между таблеткой 200 мг и суспензией для приема внутрь 40 мг/мл при приеме 200 мг суспензии. При многократном приеме суспензии вориконазола с пищей с большим содержанием жиров C_{max} и AUCτ снижаются на 58 % и 37 %, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от изменений pH желудочного сока.

Распределение

Объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на активное распределение вориконазола в ткани. 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

Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450 печени.

Для фармакокинетики вориконазола характерна значительная межиндивидуальная вариабельность.
Исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что изофермент CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Этот фермент демонстрирует генетический полиморфизм, например, пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20 % представителей азиатского происхождения и у 3-5 % представителей европеоидной и негроидной рас. Исследования у здоровых представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов воздействие (AUCτ) препарата в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью. У гетерозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов воздействие вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 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 посредством метаболизма в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы препарата.
После многократного приема внутрь и внутривенного введения меченного радиоактивной меткой вориконазола в моче обнаруживается около 83 % и 80 % радиоактивной метки, соответственно. Большая часть (> 94 %) радиоактивной метки выводится в течение первых 96 часов после приема внутрь и внутривенного введения.
Период полувыведения ($T_{1/2}$) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{1/2}$ не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В 10 терапевтических исследованиях медиана средней и максимальной концентрации препарата в плазме крови у отдельных пациентов во всех исследованиях равнялась 2425 нг/мл (межквартильный размах от 1193 до 4380 нг/мл) и 3742 нг/мл (межквартильный размах от 2027 до 6302 нг/мл) соответственно. Положительной связи между средними,

максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в исследованиях с его применением в терапевтических целях не выявлено; в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях такая связь не изучалась.

В результате анализа данных по 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании вориконазола при однократном приеме 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 перорального приема препарата в дозе 200 мг AUC_{τ} вориконазола была на 233 % выше у пациентов с циррозом печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) по сравнениюс пациентами с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияло на связывание вориконазола с белками плазмы крови.

При многократном приеме препарата внутрь $AUC\tau$ вориконазола сопоставима у пациентов со средней степенью цирроза 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 фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лица пожилого возраста

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

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

Другие особые группы

Пол
При многократном приеме вориконазола внутрь C_{max} и AUCτ у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). В этом же исследовании не было выявлено значимых различий C_{max} и AUCτ 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 < 18 лет. В 3 исследованиях по оценке фармакокинетики препарата у пациентов детского возраста изучали многократные дозы вориконазола 3, 4, 6, 7 и 8 мг/кг при внутривенном введении 2 раза в сутки 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 2 раза в сутки на день 1 с последующим введением дозы 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки и дозы 300 мг при пероральном приеме 2 раза в сутки в форме таблеток изучали в одном исследовании по оценке фармакокинетики препарата у подростков. У детей отмечалась более выраженная межиндивидуальная вариабельность, чем у взрослых.

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

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

У большинства подростков уровень воздействия вориконазола соответствует этому показателю у взрослых пациентов, получавших препарат по такой же схеме лечения. Тем не менее, отмечались меньшие значения уровня воздействия вориконазола у некоторых

пациентов раннего подросткового возраста с низкой массой тела по сравнению со взрослыми. Вполне вероятно, что у этих пациентов метаболизм вориконазола более схож с метаболизмом у детей, чем у взрослых. 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 (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

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 нельзя 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, не хранить в холодильнике, не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 ºС.

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, укупоренный 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).

После разведения объем суспензии составляет 75 мл, что дает полезный объем 70 мл.

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.

Для дополнительной информации об инструкции по использованию см. листок-вкладыш.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.
66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США.
Тел.: +1 (212) 733-23-23
https://www.pfizer.com/contact/email

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
Эл.почта: Russia@pfizer.com

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

ЛП-№(003272)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 26.09.2023

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.