

19.04.2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИФЕНД®

Регистрационный номер: П N015540/01

Торговое наименование препарата: Вифенд®

Международное непатентованное наименование: вориконазол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: вориконазол - 50 мг или 200 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 62,50 мг/250,00 мг, крахмал прежелатинизированный 21,00 мг/84,00 мг, кроскармеллоза натрия 7,50 мг/30,00 мг, повидон К-30 7,50 мг/30,00 мг, магния стеарат 1,50 мг/6,00 мг;

пленочная оболочка: опадрай белый OY-LS-28914 (гипромеллоза 42,50 %, титана диоксид 25,00 %, лактозы моногидрат 24,50 %, триацетин 8,00 %) 3,75 мг/15,00 мг.

Описание

Дозировка 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой «VOR50» на одной стороне и «Pfizer» - на другой стороне.

Дозировка 200 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой «VOR200» на одной стороне и «Pfizer» - на другой стороне.

Ядро таблеток на поперечном разрезе имеет белый или почти белый цвет.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AC03

19.04.2024

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Вориконазол - противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14 α -стерола, опосредованного через грибковый цитохром P₄₅₀, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14 α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P₄₅₀ грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

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

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

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

19.04.2024

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

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

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

Фармакокинетика

Общая характеристика

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

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

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

Всасывание и распределение

19.04.2024

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь: максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96 %. При многократном приеме вориконазола с пищей с большим содержанием жиров C_{\max} и AUC_{τ} снижаются на 34 % и 24 %, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

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

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

Метаболизм

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

Выведение

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

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

Фармакокинетика в особых группах

Пол

19.04.2024

При многократном приеме вориконазола внутрь C_{\max} и AUC_t у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{\max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100 % выше, чем у мужчин. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны.

Возраст

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

Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Дети

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

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

Нарушение функции почек

При однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг пациентами с нормальной функцией почек и пациентами с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) – 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с

19.04.2024

белками плазмы крови примерно одинаково у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

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

При многократном приеме препарата внутрь AUC_t вориконазола сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (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 тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. Рекомендации по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и дозы».

Показания к применению

Инвазивный аспергиллез.

Кандидемия у пациентов без нейтропении.

Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*).

Кандидоз пищевода.

Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.

Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из группы 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.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу или любому другому компоненту препарата.

19.04.2024

- Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и редким случаям возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (фенобарбитал), поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с рифабутином, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременное применение с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах), поскольку эфавиренз в этих дозах значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови в этой дозе (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющихся субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиролимуса (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение со зверобоем продырявленным (индуктор цитохрома P₄₅₀ и P-гликопротеина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

19.04.2024

- Одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- 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 Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
- Одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 3 лет.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Повышенная чувствительность к другим препаратам - производным азолов.

Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.

Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Также следует соблюдать осторожность при применении препарата Вифенд® у пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.

19.04.2024

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

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

Способ применения и дозы

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

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

Взрослые пациенты

Назначение 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 пероральном приеме, достигающую 96 % (см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата без коррекции дозы.

В таблице приведена подробная информация по дозированию препарата Вифенд®:

| | 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) | | | |

19.04.2024

| | | | |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов | 3-4 мг/кг каждые 12 ч | 200 мг каждые 12 ч | 100 мг каждые 12 ч |
| Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные <i>Scedosporium</i> spp. и <i>Fusarium</i> spp. / другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции | 4 мг/кг каждые 12 ч | 200 мг каждые 12 ч | 100 мг каждые 12 ч |
| Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении | 3-4 мг/кг каждые 12 ч | 200 мг каждые 12 ч | 100 мг каждые 12 ч |
| Кандидоз пищевода | Не установлено | 200 мг каждые 12 ч | 100 мг каждые 12 ч |

Подбор дозы для приема внутрь

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вифенд® для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг каждые 12 ч до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.

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

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

19.04.2024

Профилактика у взрослых и детей

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ).

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

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение 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.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение у детей

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

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

| | Внутривенно | Внутрь |
|------------------------|---------------------|------------------|
| Насыщающая доза | 9 мг/кг каждые 12 ч | Не рекомендуется |

19.04.2024

| | | |
|--|------------------------|--|
| (первые 24 ч) | | |
| Поддерживающая доза (после первых 24 ч) | 8 мг/кг 2 раза в сутки | 9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки) |

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

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

Рекомендации по применению вориконазола внутрь у детей даются на основании исследований его применения в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Биоэквивалентность препарата Вифенд® в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и таблеток при применении у детей не изучалась. Учитывая, что у детей замедлено прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт, вполне вероятно, что всасывание вориконазола при приеме внутрь в виде таблеток будет иным, чем у взрослых.

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

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

Коррекция дозы

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

Побочное действие

Данные о безопасности вориконазола основаны на результатах исследования более чем 2000 человек (1655 пациентов, применяющих вориконазол в лечебных целях и 279 с профилактической целью), представленных гетерогенной популяцией (пациенты со

19.04.2024

злокачественными новообразованиями крови, ВИЧ-инфицированные пациенты с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, пациенты без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровые добровольцы).

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.

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

Нарушения со стороны сердца: *часто* - наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия; *нечасто* - фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия; *редко* - аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* - артериальная гипотензия, флебит; *нечасто* – тромбофлебит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *часто* - агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия; *нечасто* - депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* - головная боль; *часто* - синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм; *нечасто* - отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); *редко* - печеночная энцефалопатия, синдром Гиенна-Барре.

Нарушения со стороны органа зрения: *очень часто* - нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела

19.04.2024

и ксантопсия; *часто* – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза; *нечасто* - неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, склерит, диплопия, блефарит; *редко* - атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.

Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: *нечасто* - вертиго, гипоакузия, шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень часто* - угнетение дыхания; *часто* – отек легких, острый респираторный дистресс-синдром.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* - тошнота, рвота, диарея, боль в животе; *часто* - хейлит, диспепсия, запор; *нечасто* - дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *часто* - острая почечная недостаточность, гематурия; *нечасто* - некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* - сыпь; *часто* - эксфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема; *нечасто* - синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиморфная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь; *редко* - псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема; *частота неизвестна* – кожная форма системной красной волчанки, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: *часто* - боль в спине; *нечасто* - артрит; *частота неизвестна* - периостит.

Нарушения со стороны эндокринной системы: *нечасто* - недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; *редко* - гипертиреоз.

Нарушения метаболизма и питания: *очень часто* - периферические отеки; *часто* - гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях).

Инфекции и инвазии: *часто* - синусит, гастроэнтерит, гингивит; *нечасто* - псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит.

19.04.2024

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* - лихорадка; *часто* - озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта); *нечасто* - реакция/воспаление на месте инъекции.

Нарушения со стороны иммунной системы: *нечасто* - аллергические реакции; *редко* - анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: *очень часто* - отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); *часто* - желтуха, холестатическая желтуха, гепатит; *нечасто* - холецистит, холелитиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность.

Психические расстройства: *часто* - галлюцинации, депрессия, тревога, бессонница, ажитация, спутанность сознания.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): *частота неизвестна* - плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна).

Исследования: *часто* – повышение концентрации креатинина в крови; *нечасто* - удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.

Побочное действие при применении у детей: было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Передозировка

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

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

19.04.2024

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

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

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|--|--|
| Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт» | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|---|--|
| <p>Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) <i>[мощные индукторы цитохрома P₄₅₀]</i></p> | <p>Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола</p> | <p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)</p> |
| <p>Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изоферменты CYP3A4]</i></p> <p>Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки *</p> <p>Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки)</p> | <p>C_{\max} эфавиренза ↑ 38 % AUC_t эфавиренза ↑ 44 % C_{\max} вориконазола ↓ 61 % AUC_t вориконазола ↓ 77 %</p> <p>В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: C_{\max} эфавиренза ↔ AUC_t эфавиренза ↑ 17 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки:</p> | <p>Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки или выше противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг два раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до</p> |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|---|
| | C _{max} вориконазола ↑ 23 % AUC _t вориконазола ↓ 7 % | 300 мг один раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена. |
| Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к эрготизму. | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| Луразидон <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона. | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| Налоксегол <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налуксегола. | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| Рифабутин <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i> | | |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|---|--|
| <p>300 мг один раз в сутки</p> <p>300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*</p> | <p>C_{\max} вориконазола ↓ 69 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 78 % C_{\max} рифабутина ↑ 195 % AUC_{τ} рифабутина ↑ 331 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{\max} вориконазола ↑ 104 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 87 %</p> | <p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)</p> |
| <p>Рифампицин (600 мг один раз в сутки)</p> <p><i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i></p> | <p>C_{\max} вориконазола ↓ 93 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 96 %</p> | <p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)</p> |
| <p>Ритонавир (ингибитор протеаз)</p> <p><i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i></p> <p>Высокие дозы (400 мг два раза в сутки)</p> <p>Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*</p> | <p>C_{\max} и AUC_{τ} ритонавира ↔</p> <p>C_{\max} вориконазола ↓ 66 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 82 %</p> <p>C_{\max} ритонавира ↓ 25 % AUC_{τ} ритонавира ↓ 13 % C_{\max} вориконазола ↓ 24 % AUC_{τ} вориконазола ↓ 39 %</p> | <p>Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если</p> |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|--|
| | | ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения. |
| Зверобой продырявленный [индуктор цитохрома P ₄₅₀ и P-гликопротеина] 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг) | Согласно данным независимого исследования: AUC _{0-∞} вориконазола ↓ 59 % | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| Толваптан [субстрат изофермента CYP3A] | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации талваптана. | Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») |
| 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 «Противопоказания»). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|---|
| | | постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности. |
| Флуконазол (200 мг один раз в сутки) <i>[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]</i> | C_{\max} вориконазола ↑ 57 % AUC _t вориконазола ↑ 79 % Изменения C_{\max} и AUC _t флуконазола не установлены | Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола. |
| Фенитоин <i>[субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i> 300 мг один раз в сутки | C_{\max} вориконазола ↓ 49 % AUC _t вориконазола ↓ 69 % | Следует избегать одновременного приема вориконазола и |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|---|--|
| 300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)* | C_{\max} фенитоина ↑ 67 % AUC_{τ} фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, C_{\max} вориконазола ↑ 34 % AUC_{τ} вориконазола ↑ 39 % | фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется тщательный контроль плазменных концентраций фенитоина. Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь два раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки). |
| Летермовир <i>[индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]</i> | C_{\max} вориконазола ↓ 39 % AUC_{0-12} вориконазола ↓ 44 % C_{12} вориконазола ↓ 51 % | Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет возможной потери |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|---|
| | | эффективности вориконазола. |
| Флуклоксациллин <i>[индуктор CYP450]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином. | Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола. |
| Лемборексант <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови. | Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта. |
| Глаздегиб <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако вероятно, что вориконазол повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT. | Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ. |
| Ингибиторы тирозинкиназы <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать плазменные | Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|---|
| (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) | концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых СУР3А4. | дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг. |
| <p>Антикоагулянты</p> <p>Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки)</p> <p><i>[субстрат изофермента СУР2С9]</i></p> <p>Другие пероральные кумарины, включая, но не ограничиваясь, фенпрокумон, аценокумарол <i>[субстраты изоферментов СУР2С9 и СУР3А4]</i></p> | <p>Максимальное увеличение протромбинового времени было приблизительно в два раза.</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.</p> | <p>Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или другие подходящие антикоагуляционные тесты, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.</p> |
| Ивакафтор <i>[субстрат изофермента СУР3А4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к | Рекомендуется снижение дозы ивакафтора. |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|---|---|
| | повышению риска развития побочных реакций. | |
| Эзопиклон <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона. | Рекомендуется снижение дозы эзопиклона. |
| Бензодиазепины <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Мидазолам (0.05 мг/кг в/в однократная доза) Мидазолам (7.5 мг перорально однократная доза внутрь) Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолам, алпразолам) | Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 3.7-раза Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3.8-раза $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 10.3 раза Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать | Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов. |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|---|---|
| | развитие пролонгированного седативного эффекта. | |
| <p>Иммуносупрессанты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p> <p>Сиролимус (2 мг однократно)</p> <p>Эверолимус <i>[также субстрат P-gp]</i></p> <p>Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки, находящихся в стабильном состоянии и получающих терапию циклоспорином)</p> | <p>Согласно данным независимого исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.</p> <p>C_{max} циклоспорина ↑ 13 % AUC_{0-t} циклоспорина ↑ 70 %</p> | <p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса. (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его</p> |

| 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 % | <p>концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоsporина сопровождается нефротоксичностью.</p> <p><u>После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию циклоsporина и при необходимости увеличить его дозу.</u></p> <p>При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью.</p> <p><u>После отмены</u></p> |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|---|---|
| | | <u>вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.</u> |
| <p>Длительно действующие опиаты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Оксикодон (10 мг однократно)</p> | <p>Согласно данным независимого исследования: C_{max} оксикодона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раз</p> | <p>Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.</p> |
| <p>Метадон (32-100 мг один раз в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i></p> | <p>C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUC_t R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % C_{max} S-метадона ↑ 65 % AUC_t S-метадона ↑ 103 %</p> | <p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно,</p> |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|---|--|--|
| | | понадобится снижение дозы метадона. |
| <p>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</p> <p><i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i></p> <p>Ибупрофен (400 мг однократно)</p> <p>Диклофенак (50 мг однократно)</p> | <p>C_{\max} S-ибупрофена ↑ 20 %</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 %</p> <p>C_{\max} диклофенака ↑ 114 %</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %</p> | <p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться снижение дозы НПВП.</p> |
| <p>Омепразол (40 мг один раз в сутки)*</p> <p><i>[ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]</i></p> | <p>C_{\max} омепразола ↑ 116 %</p> <p>AUC_{τ} омепразола ↑ 280 %</p> <p>C_{\max} вориконазола ↑ 15 %</p> <p>AUC_{τ} вориконазола ↑ 41 %</p> <p>Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.</p> | <p>Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. При начале приема вориконазола пациентам, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза.</p> |
| <p>Пероральные контрацептивы*</p> <p><i>[субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19]</i></p> | <p>C_{\max} этинилэстрадиола ↑ 36 %</p> <p>AUC_{τ} этинилэстрадиола ↑ 61 %</p> <p>C_{\max} норэтистерона ↑ 15 %</p> <p>AUC_{τ} норэтистерона ↑ 53 %</p> | <p>Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением</p> |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|---|---|
| Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг один раз в сутки) | C_{max} вориконазола ↑ 14 % AUC_{0-t} вориконазола ↑ 46 % | пероральных контрацептивов и вориконазола. |
| Наркотические анальгетики короткого действия <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг) | Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза | Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациента на предмет развития угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с наркотическими анальгетиками короткого действия. |
| Статины (например, ловастатин) | Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может | Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|--|---|
| <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу. | и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина. |
| Производные сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибурид) <i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии. | Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины. |
| Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкрестин и винбластин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность. | Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка. |
| Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* <i>[ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут | Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсутствия |

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия) | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%) | Рекомендации при одновременном применении |
|--|--|---|
| | подавлять метаболизм вориконазола. | эффективности. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов. |
| Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* <i>[ингибиторы или индукторы цитохрома P₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]</i> | Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола. | Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, потребуются коррекция дозы препаратов. |
| Третиноин <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i> | Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития побочных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии). | Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены. |

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

19.04.2024

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

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

* Взаимное воздействие.

19.04.2024

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

Особые указания

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

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

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

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

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

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

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;

19.04.2024

- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

Гепатотоксичность

Частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, получающих вориконазол, составляет 13,4 %. В большинстве случаев показатели функции печени нормализуются как при продолжении лечения без изменения дозы или после ее коррекции, так и после прекращения терапии. При применении вориконазола нечасто наблюдались случаи тяжелой гепатотоксичности (желтуха, гепатит и печеночноклеточная недостаточность, приводящая к смерти) у пациентов с серьезными основными заболеваниями. Нежелательные явления со стороны печени наблюдаются, в основном, у пациентов с серьезными заболеваниями, главным образом, злокачественными опухолями крови. У пациентов без каких-либо факторов риска наблюдаются преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно обратимы и проходят после прекращения лечения.

Мониторинг функции печени

Во время лечения вориконазолом рекомендуется постоянно контролировать функцию печени как у детей, так и у взрослых. Клиническое ведение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение активности АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и не реже одного раза в неделю в течение первого месяца терапии. В случае продолжения лечения при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота лабораторного обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц. При выраженном повышении биохимических показателей функции

19.04.2024

печени вориконазол следует отменить, если только соотношение пользы и риска терапии согласно медицинской оценке не оправдывает ее дальнейшее применение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Зрительные нарушения

При лечении вориконазолом примерно у 21 % пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям. Механизм развития зрительных нарушений неизвестен. Установлено, что вориконазол снижает амплитуду волн на электроретинограмме (ЭРГ) у здоровых добровольцев. Данные изменения ЭРГ не нарастали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола.

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

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

Нежелательные явления со стороны почек

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

Мониторинг функции почек

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

19.04.2024

Мониторинг функции поджелудочной железы

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

Нежелательные явления со стороны кожи

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

Во время лечения вориконазолом у пациентов наблюдались случаи тяжелых нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или смертельными (см. раздел «Побочное действие»).

Если у пациента развиваются тяжелые нежелательные кожные реакции, то вориконазол следует отменить.

Кроме того, во время терапии вориконазолом возможно развитие кожной реакции фотосенсибилизации. Наблюдался повышенный риск кожной токсичности при одновременном применении метотрексата, препарата, связанного с реактивацией ультрафиолетового (УФ) излучения. Существует вероятность того, что этот риск будет наблюдаться при применении других препаратов, связанных с УФ-реактивацией. Во время лечения пациентам (в том числе и детям) рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и принимать защитные меры, такие как ношение одежды и применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Нежелательные явления со стороны надпочечников

Обратимые случаи надпочечниковой недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получающих 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.

19.04.2024

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом СУР3А4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников также отмечался у пациентов, получающих вориконазол одновременно с кортикостероидами.

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

Длительное лечение

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

Неинфекционный периостит

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

Применение у детей

19.04.2024

Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 3 лет (для данной лекарственной формы) и старше при постоянном контроле функции печени. У детей чаще отмечается повышение активности ферментов печени. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

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

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

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

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4)

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

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Фенитоин (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀ и субстрат изофермента CYP2C9)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. По возможности следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина за исключением тех случаев, когда

19.04.2024

ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.

Рифабутин

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

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

Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина)

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

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

19.04.2024

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению C_{max} и AUC_{0-t} вориконазола. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 200 мг

2, 7 или 10 таблеток в блистер из поливинилхлорида и алюминиевой фольги

1 блистер по 2, 7 или 10 таблеток; 2, 4 или 8 блистеров по 7 таблеток;

3, 5 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С

Хранить в местах, недоступных для детей

Условия отпуска

По рецепту

19.04.2024

Производитель

Пфайзер Италия С.Р.Л., Италия

Адрес: Населенный пункт Марино Дель Тронто, 63100 - Асколи Пичено (АП), Италия

Выпускающий контроль качества:

Пфайзер Италия С.Р.Л., Италия

Адрес: Населенный пункт Марино Дель Тронто, 63100 - Асколи Пичено (АП), Италия

Организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «Пфайзер Инновации», РФ

123112, Москва, Пресненская наб., д.10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).

Тел.+7(495)287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00