

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОРИКОНАЗОЛ, 200 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит действующее вещество вориконазол – 200 мг (что эквивалентно концентрации раствора после разведения 10 мг/мл).

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Белый или почти белый порошок в виде слоя или отдельных агрегатов или легкосыпучий порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Вориконазол является противогрибковым препаратом, производным триазола, широкого спектра действия, и показан к применению у взрослых и детей старше 2 лет по следующим показаниям:

- инвазивный аспергиллез;
- кандидемия у пациентов без нейтропении;
- лечение устойчивых к флуконазолу тяжелых инвазивных кандидозных инфекций (включая *Candida krusei*);
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Вориконазол преимущественно следует назначать пациентам с прогрессирующими, жизнеугрожающими инфекциями.

Профилактика инвазивных грибковых инфекций при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у реципиентов высокого риска.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При необходимости, до начала и во время лечения вориконазолом следует контролировать и корректировать нарушения электролитного баланса, например, гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию (см. раздел 4.4).

Рекомендуемая скорость инфузии составляет 3 мг/кг/час в течение 1-3 часов.

Взрослые

Терапию вориконазолом следует начинать с внутривенного введения рекомендуемой насыщающей дозы, чтобы в первый день добиться адекватной концентраций препарата в плазме крови. Учитывая высокую биодоступность при приеме внутрь (96%, см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата.

2080 Б - 2020



В таблице приведена подробная информация по дозированию вориконазола.

	Внутривенное введение	Внутрь (таблетки или суспензия)	
		пациенты с массой тела 40 кг и более*	пациенты с массой тела менее 40 кг*
Насыщающая доза (в течение первых 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	400 мг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

*относится к пациентам 15 лет и старше.

Длительность лечения

Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микробиологического исследования. Длительность лечения не должна превышать 180 дней (6 месяцев) и только тогда, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.4. и 5.1).

Коррекция дозы

При непереносимости препарата в дозе 4 мг/кг два раза в день, ее следует снизить до 3 мг/кг два раза в день.

Режим дозирования с профилактической целью смотрите ниже.

При недостаточной эффективности лечения, поддерживающая доза может быть увеличена до 300 мг два раза в день для приема внутрь. Для пациентов с массой тела менее 40 кг пероральная доза может быть увеличена до 150 мг два раза в день.

Если пациент не может переносить лечение в более высокой дозе, уменьшить пероральную дозу с шагом 50 мг до 200 мг два раза в день (или 100 мг два раза в день для пациентов менее 40 кг) поддерживающей дозы.

Особые группы пациентов

Дети (в возрасте от 2 до 12 лет) и подростки в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг

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

Рекомендуемый режим дозирования представлен в таблице.

	Внутривенное введение	Внутрь
Нагрузочная доза (в первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч	не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	8 мг/кг каждые 12 ч	9 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа у 112 детей с иммуносупрессией в возрасте от 2 до < 12 лет и 26 подростков в возрасте от 12 до < 17 лет.

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения препарата, а возможность перорального приема вориконазола следует рассматривать только после клинического улучшения.

Необходимо учитывать, что воздействие препарата при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в 2 раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.

Данные рекомендации по пероральному приему препарата у детей основаны на исследованиях, в которых вориконазол назначали в виде порошка для приготовления пероральной суспензии. Биоэквивалентность при использовании порошка для приготовления пероральной суспензии и таблеток не изучалась. Учитывая предположительно ограниченное время прохождения через желудочно-кишечный

тракт у детей, всасывание таблеток у детей может отличаться по сравнению с взрослыми пациентами. Поэтому рекомендуется использовать порошок для приготовления суспензии для приема внутрь у детей в возрасте от 2 до <12 лет.

Применение у остальных групп подростков (от 12 до 14 лет при массе тела ≥ 50 кг; от 15 до 17 лет независимо от массы тела)

Следует назначать дозы, рекомендуемые взрослым.

Коррекция дозы (дети [в возрасте от 2 до 12 лет] и подростки с массой тела менее 50 кг [в возрасте от 12 до 14 лет])

При недостаточной эффективности доза может быть увеличена на 1 мг/кг (или 50 мг, если первоначально использовалась максимальная доза для приема внутрь 350 мг).

При непереносимости препарата дозу снижают по 1 мг/кг (или 50 мг, если первоначально использовалась максимальная доза для приема внутрь 350 мг).

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

Профилактика грибковых инфекций у взрослых и детей

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Профилактика должна быть как можно более короткой в зависимости от риска развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у пациентов с нейтропенией и/или с иммуносупрессией. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (см. раздел 5.1).

Рекомендуемый режим дозирования с целью профилактики такой же, как и в случае лечения в соответствующих возрастных группах (см. выше).

Длительность лечения

Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались. Длительность лечения с целью профилактики не должна превышать 180 дней (6 месяцев) и только тогда, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.4. и 5.1).

Следующая информация относится как к лечению, так и к профилактике

Коррекция дозы

С профилактической целью применения вориконазола не рекомендуется коррекция дозы в случае недостаточной эффективности или нежелательных реакций, связанных с лечением. В случае появления нежелательных реакций лечение препаратом должно быть прекращено и рассмотрен вариант использования альтернативных противогрибковых препаратов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Коррекция дозы в случае совместного применения

Рифабутин и фенитоин можно применять одновременно с вориконазолом, если поддерживающую дозу последнего увеличивают до 5 мг/кг каждые 12 ч (см. разделы 4.4 и 4.5).

Эфавиренз может быть назначен совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза вориконазола увеличена до 400 мг каждые 12 часов и доза эфавиренза снижается на 50%, т.е. до 300 мг один раз в сутки. После отмены вориконазола начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена (см. разделы 4.4 и 4.5).

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция режима дозирования при назначении вориконазола пациентам в возрасте старше 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс

креатинина <50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина. Таким пациентам вориконазол следует назначать только перорально, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза внутривенного введения превышает потенциальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию сывороточного креатинина в плазме крови и, в случае ее превышения, следует обсудить возможность перехода на пероральный прием вориконазола (см. раздел 5.2).

Вориконазол выводится при проведении гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. 4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части дозы вориконазола и не требует ее коррекции. Натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу препарата, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза (см. раздел 5.2).

Применение вориконазола у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось.

Отсутствуют достаточные клинические данные по безопасности применения вориконазола у пациентов с повышенными биохимическими показателями функционального состояния печени (аспартат трансаминаза [AST], аланин трансаминаза [ALT], щелочная фосфатаза [ALP] или общий билирубин, превышающие более чем в 5 раз верхнюю границу нормы).

При применении вориконазола отмечались случаи повышения маркеров функции печени и появлении клинических признаков поражения печени, таких как желтуха; поэтому препарат должен назначаться только в тех случаях, когда польза превышает потенциальный риск. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходим тщательный контроль риска токсичности препарата (см. раздел 4.8).

Дети

Безопасность и эффективность вориконазола у детей младше 2 лет не установлена. Доступные в настоящее время данные описаны в разделах 4.8 и 5.1, но рекомендации по нозологии не могут быть сделаны.

Способ введения

Для внутривенного введения (капельно). Препарат не предназначен для болюсного введения.

Вориконазол требует предварительного восстановления и разбавления до применения в виде внутривенной инфузии (см. раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата (см. раздел 6.1);
- одновременное применение со следующими препаратами:
 - субстратами изофермента CYP3A4, терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, хинидином или ивабрадином; поскольку повышенные концентрации этих лекарственных препаратов в плазме могут привести к удлинению интервала QT, в редких случаях к развитию желудочковой тахикардии типа "пируэт" (см. раздел 4.5);

- рифампицином, карбамазепином и барбитуратами длительного действия (фенобарбитал) и препаратами зверобоя, поскольку эти лекарственные препараты могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме (см. раздел 4.5);
- эфавирензом в дозе 400 мг или выше один раз в день, поскольку эфавиренз значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови у здоровых добровольцев. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5, более низкие дозы см. раздел 4.4);
- ритонавиром (400 мг и выше два раза в день), значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови у здоровых добровольцев при этой дозе (см. раздел 4.5, для более низких доз см. раздел 4.4);
- алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), которые являются субстратами CYP3A4, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных препаратов в плазме крови могут привести к эрготизму (см. раздел 4.5);
- сиролимусом, так как вориконазол может значительно увеличить концентрацию сиролимуса в плазме крови (см. раздел 4.5);
- налоксеголом (субстрат CYP3A4), поскольку повышенные концентрации налоксегола в плазме крови могут вызвать симптомы отмены опиоидов (см. раздел 4.5);
- толваптаном, поскольку сильные ингибиторы CYP3A4, такие как вориконазол, значительно повышают концентрацию толваптана в плазме крови (см. раздел 4.5);
- луразидоном, поскольку значительное увеличение экспозиции луразидона может привести к серьезным нежелательным реакциям (см. раздел 4.5);
- венетоклаксом в начале лечения и во время фазы титрования дозы венетоклакса, поскольку вориконазол, вероятно, значительно увеличит концентрацию венетоклакса в плазме крови и увеличит риск синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Следует соблюдать осторожность при назначении вориконазола пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам (см. раздел 4.8).

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения препаратом для внутривенного введения не должна превышать 6 месяцев (см. раздел 5.3).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола может приводить к удлинению интервала QT. На электрокардиограмме были отмечены редкие случаи желудочковой тахикардии типа «пируэт» у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия, сопутствующая терапия, которые могут способствовать развитию данного осложнения. Следует с осторожностью вводить вориконазол пациентам с потенциально проаритмогенными состояниями, такими как:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- сопутствующая терапия препаратами, которые могут привести к удлинению интервала QT. Нарушение электролитного баланса, например, гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальцемию, следует контролировать и корректировать при

2080 Б - 2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

необходимости, до начала лечения и во время лечения ворионазолом (см. раздел 4.2). Было проведено исследование с участием здоровых добровольцев, в рамках которого изучалось влияние на интервал QT однократных доз ворионазола, превышающих ежедневную стандартную дозу не более чем в 4 раза. Ни у одного из пациентов не было отмечено удлинение интервала QT выше клинически значимого порога в 500 мсек (см. раздел 5.1).

Инфузионные реакции

При внутривенном введении ворионазола возможно возникновение инфузионных реакций, включая приливы крови к лицу и тошноту. В зависимости от выраженности симптомов, следует обсудить целесообразность прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Гепатотоксичность

В клинических испытаниях были отмечены случаи серьезных печеночных реакций во время лечения ворионазолом (включая клинический гепатит, холестаз и молниеносную печеночную недостаточность, в том числе со смертельным исходом). Было отмечено, что случаи гепатотоксичности происходят в основном у пациентов с тяжелыми заболеваниями (в основном при злокачественных заболеваниях крови). У пациентов без каких-либо других идентифицируемых факторов риска наблюдались преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Дисфункция печени обычно носила обратимый характер и проходила после прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Контроль функции печени

У пациентов, получающих ворионазол, необходим тщательный контроль риска токсичности препарата. Клиническое ведение должно включать лабораторную оценку функции печени (особенно АСТ и АЛТ) в начале лечения ворионазолом и, по крайней мере, еженедельно в течение первого месяца лечения. Продолжительность лечения должна быть максимально короткой; однако, если на основе оценки риска и пользы лечение будет продолжено (см. раздел 4.2), при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота мониторинга может быть снижена до 1 раза в месяц.

При существенном повышении показателей функции печени ворионазол следует отменить, если только соотношение пользы и риска терапии, согласно медицинской оценке, не оправдывает его дальнейшее применение.

Во время лечения ворионазолом рекомендуется контролировать функцию печени у детей и взрослых.

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

Фототоксичность

На фоне применения ворионазола возможно развитие фототоксичных реакций, включая эфелиды, лентиго, актинический кератоз и псевдопорфирию. Потенциально существует повышенный риск кожных реакций/токсичности при одновременном применении фотосенсибилизирующих средств (например, метотрексата и др.). Всем пациентам, включая детей, рекомендуется избегать сильного или длительного воздействия прямых солнечных лучей во время лечения ворионазолом, а также принимать защитные меры, например, носить защитную одежду и пользоваться солнцезащитными средствами с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)

Сообщалось о развитии плоскоклеточного рака кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна) у пациентов, некоторые из которых ранее сообщали о фототоксических реакциях. В случае возникновения у пациента фототоксических

2080 Б - 2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

реакций после консультации с соответствующими специалистами следует рассмотреть возможность отмены вориконазола, назначения других противогрибковых препаратов, и пациент должен быть направлен к дерматологу. 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 или плоскоклеточный рак кожи, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии вориконазолом (см. ниже раздел «Длительность лечения»).

Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР)

Во время лечения вориконазолом отмечались случаи развития таких серьезных нежелательных реакций со стороны кожи, как синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), иногда со смертельным исходом. При появлении у пациентов сыпи, их состояние следует тщательно контролировать, необходимо отменить вориконазол в случае, если отмечается усугубление тяжести симптомов со стороны кожных покровов.

Нарушения со стороны надпочечников

Отмечались случаи обратимой недостаточности надпочечников у пациентов, получавших азолы, включая вориконазол. Сообщалось о недостаточности надпочечников у пациентов, получавших азолы с сопутствующей терапией кортикостероидами или без них. У пациентов, получающих азолы без кортикостероидов, недостаточность надпочечников связана с прямым ингибированием азолами стероидогенеза. У пациентов, принимающих кортикостероиды, снижение их метаболизма, связанное с ингибированием CYP3A4 вориконазолом, может привести к избытку кортикостероидов и угнетению функции надпочечников (см. раздел 4.5).

Сообщалось также о синдроме Кушинга с последующим развитием недостаточности надпочечников и без нее у пациентов, получавших 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 дисфункции коры надпочечников как во время лечения, так и после отмены вориконазола (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью, если у них развиваются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности надпочечников.

Длительность лечения

При длительном лечении вориконазолом (в целях терапии или профилактики), превышающем 180 дней (6 месяцев), требуется тщательная оценка риска и пользы, поэтому следует рассмотреть возможность максимально короткого периода лечения (см. разделы 4.4. и 5.1).

У пациентов на фоне длительного применения вориконазола сообщалось о развитии плоскоклеточного рака кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна).

Имеются сообщения о развитии периостита с повышением уровней фтора и щелочной фосфатазы у перенесших трансплантацию пациентов на фоне длительной терапии вориконазолом. Если у пациента имеются боль в костях и рентгенологические данные, указывающие на наличие периостита, следует рассмотреть возможность прекращения

терапии вориконазолом после мультидисциплинарной оценки состояния пациента.

Нарушения со стороны органа зрения

Имеются сообщения о продолжительных нежелательных реакциях со стороны органа зрения, включая нечеткость зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получающих лечение вориконазолом, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией основного или сопутствующих заболеваний нефротоксическими лекарственными препаратами и имевшимися заболеваниями, которые могли привести к снижению функции почек (см. раздел 4.8).

Контроль функции почек

Состояние пациентов следует регулярно контролировать с целью выявления признаков нарушения функции почек. Для этого необходимо проводить лабораторные исследования, в частности, определять концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Контроль функции поджелудочной железы

Состояние пациентов, особенно детей, с факторами риска острого панкреатита (например, недавняя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [HSCT]), следует регулярно контролировать во время лечения вориконазолом (определение активности амилазы или липазы в сыворотке крови).

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 2 лет не изучалась (см. разделы 4.8 и 5.1). Вориконазол показан пациентам детского возраста в возрасте от двух лет и старше при постоянном контроле функции печени (у детей выше, чем у взрослых, частота повышения ферментов печени на фоне применения вориконазола) (см. раздел 4.8). Функцию печени следует контролировать как у детей, так и у взрослых. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена вследствие нарушения всасываемости и низкой массы тела. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи (в том числе ПРК)

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

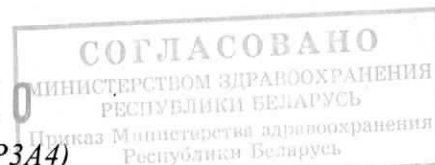
Профилактическое применение

В случае развития нежелательных реакций, связанных с лечением (гепатотоксичность, серьезные нежелательные реакции со стороны кожи, включая фототоксичность и ПРК, тяжелые или длительные нарушения зрения и периостит), следует рассмотреть возможность отмены вориконазола и использования альтернативных противогрибковых препаратов.

Фенитоин (субстрат CYP2C9 и сильный индуктор P450)

При одновременном применении фенитоина с вориконазолом рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг уровня фенитоина. Следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 4.5).

2080 Б-2020



Эфавиренз (индуктор P450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренза, дозу вориконазола следует увеличивать до 400 мг каждые 12 часов, а дозу эфавиренза следует снизить до 300 мг каждые 24 часа (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.5).

Гласдегиб (субстрат CYP3A4)

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

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат CYP3A4)

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

Рифабутин (сильный индуктор P450)

При одновременном применении рифабутин и вориконазола рекомендуется тщательный мониторинг гематологических показателей и нежелательных реакций на рифабутин (например, увеит). Следует избегать одновременного применения вориконазола и рифабутин, за исключением случаев, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 4.5).

Ритонавир (сильный индуктор P450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

Следует избегать одновременного назначения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг два раза в день), за исключением случаев, когда предполагаемая польза от приема вориконазола превышает потенциальный риск (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина)

Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно увеличит концентрации эверолимуса в плазме крови. В настоящее время нет достаточного количества данных, которые позволили бы дать рекомендации по коррекции режима дозирования в этой ситуации (см. раздел 4.5).

Метадон (субстрат CYP3A4)

Рекомендуется постоянный мониторинг нежелательных и токсических реакций, связанных с метадоном, включая удлинение интервала QTc, при совместном применении с вориконазолом, так как возможно увеличение плазменной концентрации метадона. Может потребоваться снижение дозы метадона (см. раздел 4.5).

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты CYP3A4)

Следует рассмотреть снижение дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, сходных по структуре с алфентанилом и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанил), при одновременном применении с вориконазолом (см. раздел 4.5). Так как период полувыведения алфентанила увеличивается в 4 раза, и, согласно данным независимого опубликованного исследования, одновременный прием вориконазола с фентанилом приводил к увеличению средней AUC_{0-∞} фентанила, необходим тщательный мониторинг связанных с применением наркотических анальгетиков нежелательных реакций (в том числе более продолжительный мониторинг функции дыхания).

2080 Б - 2020



Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты CYP3A4)

Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических анальгетиков длительного действия, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (например, гидрокодон), при одновременном применении с вориконазолом.

Необходим тщательный мониторинг связанных с применением наркотических анальгетиков нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Флуконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь здоровыми добровольцами приводит к существенному увеличению C_{max} и AUC_t вориконазола. Подходящий режим дозирования и частота приема вориконазола и флуконазола не установлены. Рекомендуются мониторинг связанных с вориконазолом нежелательных реакций, если вориконазол применяется сразу после флуконазола (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Вориконазол содержит 221 мг натрия на один флакон, что эквивалентно примерно 11% от максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослых, рекомендованной ВОЗ.

Порошок вориконазола для приготовления раствора для инфузий содержит 3200 мг циклодекстринов в каждом флаконе, что эквивалентно 160 мг/мл при растворении в 20 мл (см. разделы 2 и 6.1), которые могут влиять на свойства (например, токсичность) действующего вещества и другие лекарства.

Аспекты безопасности циклодекстринов учитывались при разработке и оценке безопасности лекарственного препарата. Поскольку циклодекстрины выводятся почками, у пациентов с умеренной и тяжелой почечной дисфункцией может наблюдаться накопление циклодекстрина.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вориконазол метаболизируется и ингибирует активность изоферментов цитохрома P450, включая CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут соответственно повышать или снижать концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол может повышать плазменную концентрацию препаратов, которые метаболизируются при участии изоферментов цитохрома P450, в частности, препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP3A4, поскольку вориконазол является сильным ингибитором CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу ниже).

Если не указано иное, исследования лекарственного взаимодействия были проведены на здоровых взрослых мужчинах, которым перорально назначался вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесной концентрации препарата в плазме крови. Данные результаты релевантны для других популяций и путей введения.

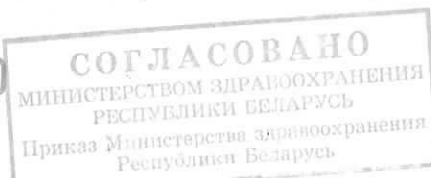
Вориконазол следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим сопутствующие препараты, если известно, что они удлиняют интервал QTc.

В тех случаях, когда вориконазол также может повышать концентрации препаратов в плазме, метаболизируемых изоферментами CYP3A4 (некоторые антигистаминные препараты, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин), их одновременное применение противопоказано (см. ниже и раздел 4.3).

Таблица взаимодействия

Взаимодействия между вориконазолом и другими лекарственными препаратами описаны в таблице ниже. Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90% доверительном интервале отношения средних геометрических, которые могут быть: в диапазоне ($\leftrightarrow$), ниже ($\downarrow$) или выше ($\uparrow$)

2080 Б - 2020



диапазона, составляющего 80-125%.

Звездочка (*) означает двустороннее взаимодействие.

AUC_т, AUC_т и AUC_{0-∞} представляют собой значения площади под кривой в течение интервала дозирования, от нулевого времени до момента времени, когда можно обнаружить измерения, и от нуля до бесконечности, соответственно.

Взаимодействия в таблице представлены в следующем порядке: противопоказания; взаимодействия, требующие корректировки дозы и тщательного клинического и/или биологического мониторинга; взаимодействия, которые не обладают существенным фармакокинетическим взаимодействием, но могут представлять клинический интерес в данной терапевтической области.

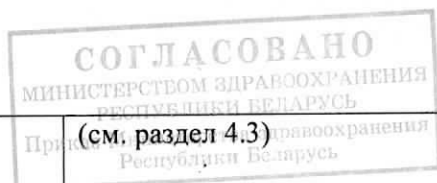
Лекарственный препарат [механизм взаимодействия]	Взаимодействие изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации по сопутствующему приему
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин и терфенадин и ивабрадин [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что взаимодействия не изучались, повышение концентрации в плазме крови данных препаратов может привести к удлинению интервала QTc и к редким случаям развития желудочковой тахикардии типа «пируэт»	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенобарбитал, мефобарбитал) [сильные индукторы цитохрома P450]	Несмотря на то, что взаимодействия не изучались, карбамазепин и длительно действующие барбитураты могут существенно снижать концентрацию вориконазола в плазме крови	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [индуктор P450, ингибитор и субстрат CYP3A4] Эфавиренз 400 мг 1 раз в сутки и вориконазол 200 мг 2 раза в сутки* Эфавиренз 300 мг 1 раз в сутки и вориконазол 400 мг 2 раза в сутки*	Эфавиренз, C _{max} ↑ 38% Эфавиренз, AUC _т ↑ 44% Вориконазол, C _{max} ↓ 61% Вориконазол, AUC _т ↓ 77 % В сравнении с эфавирензом, 600 мг 1 раз в сутки: Эфавиренз, C _{max} ↔ Эфавиренз, AUC _т ↑ 17% В сравнении с вориконазолом, 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, C _{max} ↑ 23% Вориконазол, AUC _т ↓ 7 %	Использование стандартных доз вориконазола и стандартных доз эфавиренза (400 мг 1 раз в сутки или большие дозы) противопоказано (см. раздел 4.3) Вориконазол может использоваться вместе с эфавирензом, если поддерживающая доза вориконазола повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения лечения вориконазолом следует вернуться к исходной дозе эфавиренза (см. раздел 4.2 и 4.4).
Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Несмотря на отсутствие данных исследований, вориконазол может повышать концентрацию алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к развитию	Противопоказано (см. раздел 4.3)

2080 Б-2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	эрготизма	
Луразидон [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что взаимодействия не изучались, вориконазол может повышать уровень луразидона в плазме крови.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол [субстрат CYP3A4]	Несмотря на отсутствие исследований, вориконазол может существенно повышать концентрацию налоксегола в плазме крови.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин [сильный индуктор P450] 300 мг 1 раз в сутки 300 мг 1 раз в сутки и вориконазол 350 мг 2 раза в сутки* 300 мг 1 раз в сутки и вориконазол 400 мг 2 раза в сутки*	Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 69% Вориконазол, AUC _τ ↓ 78% В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 4% Вориконазол, AUC _τ ↓ 32% Рифабутин, $C_{\max}$ ↑ 195% Рифабутин, AUC _τ ↑ 331% В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, $C_{\max}$ ↑ 104% Вориконазол, AUC _τ ↑ 87%	Следует избегать совместного применения вориконазола и рифабутина, за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск. Поддерживающая доза вориконазола может быть увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или увеличена с 200 мг до 350 мг внутрь 2 раза в сутки (от 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки у пациентов с массой тела менее 40 кг) (см. раздел 4.2). Рекомендуется тщательный контроль показателей общего анализа крови и нежелательных реакций рифабутина (например, увеита) в случаях, когда рифабутин применяется совместно с вориконазолом.
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) [сильный индуктор P450]	Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 93% Вориконазол, AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Ритонавир (ингибитор протеазы) [сильный индуктор P450; ингибитор и субстрат CYP3A4] Высокая доза (400 мг 2 раза в сутки) Низкой доза (100 мг 2 раза в сутки)*	Ритонавир, $C_{\max}$ и AUC _τ ↔ Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 66% Вориконазол, AUC _τ ↓ 82% Ритонавир, $C_{\max}$ ↓ 25% Ритонавир, AUC _τ ↓ 13% Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 24% Вориконазол, AUC _τ ↓ 39%	Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и более 2 раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3). Следует избегать совместного применения вориконазола и низких доз ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), за исключением случаев, когда предполагаемая польза применения вориконазола превышает потенциальный риск.
Зверобой продырявленный		Противопоказано

2080 Б-2020



[индуктор P450; ингибитор P-гликопротеина] 300 мг 3 раза в сутки и сопутствующий прием вориконазола 400 мг однократно	В независимого опубликованном исследовании: Вориконазол, $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	(см. раздел 4.3)
Толваптан [субстрат CYP3A]	Несмотря на то, что подобные исследования не проводились, вориконазол вероятно увеличивает уровень толваптана в плазме крови	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Венетоклакс [субстрат CYP3A]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно увеличивать уровень венетоклакса в плазме крови.	Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале лечения и во время фазы титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса при постоянном приеме суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется мониторинг нежелательных реакций.
Флуконазол (200 мг 1 раз в сутки) [ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]	Вориконазол, $C_{max} \uparrow 57\%$ Вориконазол, $AUC_t \uparrow 79\%$ Флуконазол, C_{max} «НО» Флуконазол, AUC_t «НО»	Подходящий режим дозирования и частоты применения вориконазола и флуконазола не установлены. В случае если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется мониторинг связанных с применением вориконазола нежелательных реакций.
Фенитоин [субстрат CYP2C9 и сильный индуктор CYP450] Фенитоин 300 мг 1 раз в сутки Фенитоин 300 мг 1 раз в сутки (одновременно с вориконазолом 400 мг 2 раза в сутки)*	Вориконазол, $C_{max} \downarrow 49\%$ Вориконазол, $AUC_t \downarrow 69\%$ Фенитоин, $C_{max} \uparrow 67\%$ Фенитоин, $AUC_t \uparrow 81\%$ В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, $C_{max} \uparrow 34\%$ Вориконазол, $AUC_t \uparrow 39\%$	Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови. Фенитоин можно назначать вместе с вориконазолом в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки

		или от 200 до 400 мг внутрь 2 раза в сутки (со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки – у пациентов с массой менее 40 кг) (см. раздел 4.2).
Летермовир [индуктор CYP2C9, CYP2C19]	Вориконазол, C _{max} ↓ 39% Вориконазол, AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Вориконазол, C ₁₂ ↓ 51%	Если одновременного приема вориконазола с летермовиrom нельзя избежать, необходимо контролировать снижение эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин [индуктор CYP450]	Сообщалось о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола с флуклоксациллином, следует следить за потенциальным снижением эффективности вориконазола (например, путем терапевтического лекарственного мониторинга); может потребоваться увеличение дозы вориконазола.
Гласдегиб [субстрат CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает уровень гласдегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QTc.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ (см раздел 4.4).
Ингибиторы тирозинкиназы (например, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [субстраты CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает уровень ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4, в плазме крови.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы (см. раздел 4.4).
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно и вориконазол 300 мг 2 раза в сутки) [субстрат CYP2C9]	Максимальное повышение протромбинового времени было примерно в 2 раза.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или других подходящих антикоагулянтных показателей. Доза антикоагулянтов должна быть соответствующим образом скорректирована.

Другие пероральные антикоагулянты кумаринового ряда (например, фенпрокумон, аценокумарол) [субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]	Несмотря на отсутствие данных исследований, вориконазол может повышать концентрацию антикоагулянтов кумаринового ряда в плазме крови, которые могут вызывать увеличение протромбинового времени.	
Ивакафтор [субстрат CYP3A4]	Несмотря на то, что подобные исследования не проводились, вориконазол может повышать уровень ивакафтора в плазме крови с риском усиления нежелательных реакций.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы ивакафтора.
Бензодиазепины [субстраты CYP3A4] Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократно) Мидазолам (7,5 мг внутрь однократно) Другие бензодиазепины (например, триаолом, алпрозолам)	В независимом опубликованном исследовании: Мидазолам, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 3,7 раз В независимом опубликованном исследовании: Мидазолам, C_{max} ↑ в 3,8 раз Мидазолам, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 10,3 раз Несмотря на отсутствие данных исследований предполагается, что вориконазол может повышать концентрацию бензодиазепинов, метаболизируемых CYP3A4, и приводить к длительному седативному эффекту	Следует рассмотреть возможность снижения дозы бензодиазепинов.
Иммунодепрессанты [субстраты CYP3A4] Сиролимус (2 мг однократно) Эверолимус [также субстрат]	В независимом опубликованном исследовании: Сиролимус, C_{max} ↑ в 6,6 раз Сиролимус, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 11 раз Несмотря на отсутствие исследований, вориконазол	Совместное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3). Не рекомендуется совместное применение

<i>Р-гликопротеина]</i> Циклоспорин (у пациентов, перенесших пересадку почки и находящихся в стабильном состоянии, получающих длительную терапию циклоспорином) Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	вероятно может существенно повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови. Циклоспорин, $C_{\max}$ ↑ 13% Циклоспорин, AUC_{τ} ↑ 70% Такролимус, $C_{\max}$ ↑ 117% Такролимус, AUC_{τ} ↑ 221%	вориконазола и эверолимуса, поскольку предполагается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса (см. раздел 4.4). При назначении вориконазола пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови может сопровождаться нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола следует тщательно следить за концентрацией циклоспорина в плазме крови и, при необходимости, увеличить дозу.</u> При назначении вориконазола пациентам, принимающим такролимус, рекомендуется снизить дозу такролимуса до одной трети от начальной и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса в плазме крови может сопровождаться нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола следует тщательно контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и, при необходимости, повысить его дозу.</u>
--	---	--

Опиаты длительного действия [субстраты CYP3A4] Оксикодон (10 мг однократно)	В независимом опубликованном исследовании: Оксикодон, C_{max} ↑ в 1,7 раза Оксикодон, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 3,6 раза	Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый мониторинг связанных с опиатами нежелательных реакций.
Метадон (32-100 мг 1 раз в сутки) [субстрат изофермента CYP3A4]	R-метадон (активный), C_{max} ↑ 31% R-метадон (активный), AUC_t ↑ 47% S-метадон, C_{max} ↑ 65% S-метадон, AUC_t ↑ 103%	Рекомендуется частый мониторинг нежелательных реакций и токсичности, связанных с метадонем, включая удлинение интервала QT. Может потребоваться уменьшение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты CYP2C9] Ибупрофен (400 мг однократно) Диклофенак (50 мг однократно)	S-ибупрофен, C_{max} ↑ 20% S-ибупрофен, $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак, C_{max} ↑ 114% Диклофенак, $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Состояние пациентов следует контролировать на предмет возможности развития нежелательных реакций и, при необходимости, корректировать дозу НПВП.
Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)* [ингибитор CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4]	Омепразол, C_{max} ↑ 116% Омепразол, AUC_t ↑ 280% Вориконазол, C_{max} ↑ 15% Вориконазол, AUC_t ↑ 41% Вориконазол может ингибировать также метаболизм других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами CYP2C19, и приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме.	Не требуется коррекция дозы вориконазола. При назначении вориконазола пациентам, принимающим омепразол в дозах 40 мг или выше, следует уменьшить дозу омепразола в 2 раза.
Пероральные контрацептивы* [субстраты CYP3A4; ингибиторы CYP2C19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол, C_{max} ↑ 36% Этинилэстрадиол, AUC_t ↑ 61% Норэтистерон, C_{max} ↑ 15% Норэтистерон, AUC_t ↑ 53% Вориконазол, C_{max} ↑ 14% Вориконазол, AUC_t ↑ 46%	Рекомендуется контролировать состояние пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.

Наркотические анальгетики короткого действия* [субстраты CYP3A4] Алфентанил (20 мкг/кг однократно, с одновременным приемом налоксона) Фентанил (5 мкг/кг однократно)	В независимом опубликованном исследовании: Алфентанил, $AUC_{0-\infty} \uparrow$ в 6 раз В независимом опубликованном исследовании: Фентанил, $AUC_{0-\infty} \uparrow$ в 1,34 раза	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, сходных по структуре с алфентанилом и метаболизирующихся при участии CYP3A4 (например, суфентанил). Следует постоянно контролировать состояние пациентов для предупреждения угнетения функции дыхания или развития других нежелательных реакций, связанных с применением наркотических анальгетиков короткого действия. При необходимости их доза может быть снижена.
Статины (например, ловастатин) [субстраты CYP3A4]	Несмотря на то, что подобные исследования не проводились, вориконазол может увеличивать в плазме крови концентрацию статинов, которые метаболизируются при участии CYP3A4, и приводить к развитию рабдомиолиза.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы статинов.
Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид, глипизид, глибурид) [субстраты CYP2C9]	Несмотря на отсутствие данных исследований, считается, что вориконазол может увеличить концентрацию в плазме крови производных сульфонилмочевины и привести к развитию гипогликемии.	Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть целесообразность снижения дозы производных сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Несмотря на отсутствие данных исследований, считается, что вориконазол может увеличить концентрацию в плазме крови алкалоидов барвинка и привести к нейротоксичности.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алкалоидов барвинка.
Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир, нелфинавир) [субстраты и ингибиторы CYP3A4]	Клинические исследования не проводились. Исследования <i>in vitro</i> показали, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, а метаболизм вориконазола может подавляться на фоне их применения.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов на предмет развития любых проявлений токсичности и/или недостаточной эффективности. Может потребоваться коррекция дозы препаратов.
Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин,	Клинические исследования не проводились. В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что вориконазол может ингибировать	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов на предмет развития любых проявлений

2080 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

невирапин)* [субстраты CYP3A4; ингибиторы или индукторы P450]	метаболизм ННИОТ, а метаболизм вориконазола может подавляться на фоне применения ННИОТ. Кроме того, на основании данных о влиянии эфавиренца на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	токсичности и/или недостаточной эффективности. Может потребоваться коррекция дозы препаратов.
Третиноин [субстрат CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития нежелательных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.
Циметидин (400 мг 2 раза в сутки) [неспецифический ингибитор изоферментов цитохрома P450; повышает pH желудка]	Вориконазол, $C_{\max}$ ↑ 18% Вориконазол, AUC _t ↑ 23%	Не требуется коррекция дозы
Дигоксин (0,25 мг 1 раз в сутки) [субстрат P-гликопротеина]	Дигоксин, $C_{\max}$ ↔ Дигоксин, AUC _t ↔	Не требуется коррекция дозы
Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) [ингибитор и субстрат CYP3A4]	Индинавир, $C_{\max}$ ↔ Индинавир, AUC _t ↔ Вориконазол, $C_{\max}$ ↔ Вориконазол, AUC _t ↔	Не требуется коррекция дозы
Макролидные антибиотики Эритромицин (1 г 2 раза в сутки) [ингибитор изофермента CYP3A4] Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол, $C_{\max}$ и AUC _t ↔ Вориконазол, $C_{\max}$ и AUC _t ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Не требуется коррекция дозы
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат УДФ-глюкуронилтрансферазы]	Микофеноловая кислота, $C_{\max}$ и AUC _t ↔	Не требуется коррекция дозы
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента CYP3A4]	Преднизолон, $C_{\max}$ ↑ 11% Преднизолон, AUC _{0-∞} ↑ 34%	Не требуется коррекция дозы. Пациенты, длительно принимающие вориконазол и кортикостероиды (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид и интраназальные кортикостероиды), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет дисфункции коры

2080 Б - 2020

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Генеральный директор Григорьев М.И.		
		надпочечников как во время лечения, так и после отмены вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) <i>[повышает pH желудочного сока]</i>	Вориконазол, C_{max} и AUC _t ↔	Не требуется коррекция дозы

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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 у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время терапии препаратом женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Кормление грудью

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. Следует прекратить грудное вскармливание в случае необходимости применения препарата.

Фертильность

В исследованиях на животных не было установлено нарушений фертильности у самцов и самок крыс при применении вориконазола в терапевтических для человека дозах (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вориконазол оказывает умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Вориконазол может вызывать преходящие и обратимые изменения зрения, включая нечеткость зрения, измененное/усиленное визуальное восприятие и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациентам следует избегать потенциально опасных действий, в частности, управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о безопасности вориконазола у взрослых основаны на результатах лечения более 2 000 пациентов (1 603 взрослых пациента принимали участие в клинических исследованиях терапевтической эффективности) и применении для профилактики грибковых инфекций у 270 пациентов. Данная популяция является гетерогенной (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 частыми нежелательными реакциями были нарушения зрения, гипертермия, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, изменение лабораторных показателей функции печени, нарушение дыхания и боль в животе.

Нежелательные реакции, как правило, были слабо либо умеренно выраженными. Клинически значимых различий по возрасту, полу и расе при анализе данных по безопасности выявлено не было.

Табличный перечень нежелательных реакций

Частота, указанная в таблице ниже, взята из клинических испытаний при участии 1 873

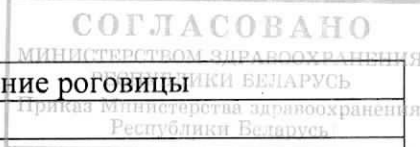
взрослых пациентов (1 603 принимали участие в терапевтических исследованиях и 270 пациентов – в исследованиях профилактических исследованиях).

Нежелательные реакции сгруппированы по системам органов и частоте встречаемости. Частота нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

<i>Инфекции и инвазии</i>	
часто	синусит
нечасто	псевдомембранозный колит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
часто	плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи <i>in situ</i> или болезнь Боуэна)*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
часто	агранулоцитоз ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , лейкопения, анемия
нечасто	угнетение костномозгового кроветворения, лимфаденопатия, эозинофилия
редко	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
нечасто	реакции гиперчувствительности
редко	анафилактоидные реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	
нечасто	недостаточность коры надпочечников, гипотериоз
редко	гипертиреоз
<i>Нарушение метаболизма и питания</i>	
очень часто	периферические отеки
часто	гипогликемия, гипокалиемия, гипонатриемия
<i>Психические нарушения</i>	
часто	депрессия, галлюцинация, тревожность, бессонница, возбуждение, спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
очень часто	головная боль
часто	судороги, обмороки, тремор, гипертонус ³ , парестезии, сонливость, головокружение
нечасто	отек головного мозга, энцефалопатия ⁴ , экстрапирамидные расстройства ⁵ , периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия
редко	печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре, нистагм
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
очень часто	нарушение зрения ⁶
часто	кровоизлияния в сетчатку глаза
нечасто	нарушения со стороны зрительного нерва ⁷ , отек диска зрительного нерва ⁸ , окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит

2080 Б-2020



редко	атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
нечасто	снижение остроты слуха (гипоакузия), вертиго, шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
часто	наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия
нечасто	фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, наджелудочковая тахикардия
редко	желудочковая тахикардия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
часто	снижение артериального давления, флебит
нечасто	тромбофлебит, лимфангит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
очень часто	нарушения дыхания ⁹
часто	острый респираторный дистресс-синдром, отек легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
очень часто	диарея, рвота, боль в животе, тошнота
часто	хейлит, диспепсия, запор, гингивит
нечасто	перитонит, панкреатит, отек языка, дуоденит, гастрознетрит, глоссит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
очень часто	изменения лабораторных показателей функции печени
часто	желтуха, холестатическая желтуха, гепатит ¹⁰
нечасто	печеночная недостаточность, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
очень часто	сыпь
часто	эксфолиативный дерматит, алоpecia, макулопапулезная сыпь, кожный зуд, эритема, фототоксичность
нечасто	синдром Стивенса-Джонсона ⁸ , пурпура, крапивница, аллергический дерматит, папулезная сыпь, макулезная сыпь, экзема
редко	токсический эпидермальный некролиз ⁸ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) ⁸ , ангионевротический отек, актинический кератоз*, псевдопорфирия, мультиформная эритема, псориаз, дерматит, вызванный действием лекарственного препарата
частота неизвестна	кожная форма красной волчанки*, эфелиды*, лентиго*
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
часто	боль в спине
нечасто	артрит, периостит*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
часто	острая почечная недостаточность, гематурия
нечасто	некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
очень часто	лихорадка
часто	боль в груди, отек лица ¹¹ , астения, озноб

нечасто	реакция/воспаление в месте введения, гриппоподобный синдром
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
часто	повышение концентрации креатинина в плазме крови
нечасто	повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови

* нежелательные реакции, отмеченные в постмаркетинговом периоде

¹ в том числе нейтропения и фебрильная нейтропения.

² включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

³ включая ригидность затылочных мышц и тетанию.

⁴ включая гипоксически-ишемический тип энцефалопатии и метаболический тип энцефалопатии.

⁵ включая акатизию и паркинсонизм.

⁶ см. «Нарушения со стороны органа зрения» в разделе 4.8.

⁷ продолжительные нежелательные реакции, отмеченные в постмаркетинговом периоде, такие как неврит зрительного нерва. См. раздел 4.4.

⁸ см. раздел 4.4.

⁹ включая одышку и одышку при физической нагрузке.

¹⁰ включая лекарственно индуцированное повреждение печени, токсический гепатит, печеночно-клеточную недостаточность и гепатотоксические реакции.

¹¹ включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения

В клинических исследованиях на фоне применения вориконазола очень часто отмечалось развитие нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, светобоязнь, хлоропсия, хроматопсия, дальтонизм, цианопсия, нарушение зрения, гало-эффект (радужные круги вокруг источника света), гемералопия (куриная слепота), осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, яркости зрения, дефект поля зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия). Эти нарушения были преходящими и полностью обратимыми, в большинстве случаев они разрешались самостоятельно в течение 60 минут; случаев развития клинически значимых длительных нарушений зрения зафиксировано не было. Было отмечено ослабление данных нежелательных реакций на фоне повторных введений вориконазола. В большинстве случаев нарушения зрения, возникавшие на фоне терапии препаратом, имели минимальную выраженность, необходимость в отмене препарата возникала редко, они не приводили к развитию стойких нарушений зрения. Развитие зрительных нарушений на фоне лечения может быть связано с повышением концентрации препарата в плазме крови или с использованием высоких доз вориконазола.

Механизм действия неизвестен, хотя место действия, скорее всего, находится в пределах сетчатки глаза. В исследовании с участием здоровых добровольцев изучалось воздействие вориконазола на функцию сетчатки, в ходе его проведения было отмечено уменьшение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ). Изменения на ЭРГ не прогрессировали после 29 дня терапии и полностью исчезали после отмены вориконазола.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях продолжительных нежелательных реакций со стороны органа зрения (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи

Среди пациентов, получавших вориконазол в рамках клинических исследований, очень часто отмечалось развитие нежелательных реакций со стороны кожи. Как правило, у таких пациентов имелись серьезные сопутствующие заболевания, и они одновременно получали несколько лекарственных препаратов. В большинстве случаев сыпь была легкой или средней степени тяжести. У пациентов развивались тяжелые кожные

реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) (нечасто), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (редко), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (редко) и мультиформная эритема (редко) при лечении вориконазолом (см. раздел 4.4).

Если у пациентов появляется сыпь, их состояние следует тщательно контролировать и необходимо отменить вориконазол в случае, если отмечается усугубление тяжести симптомов со стороны кожных покровов. Сообщалось о реакциях фоточувствительности, такие как эфелиды, лентиги, актинический кератоз, особенно во время длительной терапии (см. раздел 4.4).

Сообщалось о плоскоклеточном раке кожи у пациентов (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна), получавших вориконазол в течение длительного периода времени; механизм развития не установлен (см. раздел 4.4).

Изменение лабораторных показателей функции печени

Общая частота повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза от верхней границы нормы; не обязательно являющаяся нежелательной реакцией) в клинической программе изучения вориконазола составила 18,0% (319/1768) у взрослых пациентов и 25,8% (73/283) у детей, которые получали вориконазол при комбинированном терапевтическом и профилактическом применении. Изменения показателей функции печени может быть связано с более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или с применением более высоких доз. В большинстве случаев данные отклонения разрешались самостоятельно без необходимости коррекции дозы во время лечения либо после корректировки дозы или отмены препарата.

В некоторых случаях у пациентов с другими тяжелыми основными заболеваниями применение вориконазола было ассоциировано с развитием серьезной печеночной токсичности, включая случаи желтухи, редкие случаи гепатита и печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу (см. раздел 4.4).

Реакции в месте введения

Во время внутривенной инфузии вориконазола здоровым пациентам возникали нежелательные реакции анафилактического типа, включая приливы крови к коже лица, лихорадку, усиление потоотделения, тахикардию, чувство стеснения в груди, одышку, потерю сознания, тошноту, кожный зуд и сыпь. Указанные симптомы развивались непосредственно после начала внутривенной инфузии (см. раздел 4.4).

Профилактика грибковых инфекций

В открытом многоцентровом сравнительном исследовании применения вориконазола или итраконазола для первичной профилактики грибковых инфекций у взрослых и подростков (реципиентов аллогенной трансплантации костного мозга) без или с вероятной грибковой инфекцией отмена вориконазола на фоне развития нежелательных реакций отмечалась в 39,3% пациентов по сравнению с 39,6% пациентов, принимавших итраконазол. Связанные с лечением нежелательные реакции со стороны печени приводили к отмене препарата у 50 пациентов (21,4%), получавших лечение вориконазолом, и у 18 пациентов (7,1%), принимавших итраконазол.

Применение у детей

Безопасность вориконазола была изучена у 288 пациентов (169 в возрасте от 2 до 12 лет и 119 в возрасте от 12 до 18 лет), получавших вориконазол для лечения (105) или профилактики (183) инфекций в рамках клинических исследований и у 158 пациентов в возрасте от 2 до 12 лет в рамках программ расширенного доступа. Профиль нежелательных реакций при применении препарата у детей был схож с профилем безопасности у взрослых. Однако у детей, по сравнению со взрослыми, наблюдалась тенденция к более высокой частоте повышения уровня ферментов печени, о которой сообщалось как о нежелательной реакции в клинических исследованиях (повышение уровня трансаминаз у детей составило 14,2% по сравнению с 5,3% у взрослых).

Данные пострегистрационных исследований позволяют предположить, что частота развития кожных реакций (особенно эритемы) среди пациентов детского возраста может быть выше, чем среди взрослых. У 22 пациентов в возрасте младше 2 лет, получавших вориконазол в рамках программ расширенного доступа, было отмечено развитие следующих нежелательных реакций, для которых нельзя исключить связь с применением вориконазола: реакции фоточувствительности (1), аритмия (1), панкреатит (1), повышение концентрации билирубина в плазме крови (1), повышение активности «печеночных» трансаминаз (1), сыпь (1) и отек диска зрительного нерва (1). Были получены пострегистрационные данные о случаях развития панкреатита среди пациентов детского возраста

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях вориконазола было отмечено 3 эпизода случайной передозировки. Все случаи произошли у пациентов детского возраста, которые получили внутривенную дозу вориконазола, превышающую стандартную до 5 раз. Была отмечена единичная нежелательная реакция, проявившаяся в виде светобоязни, длившаяся 10 минут.

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

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина – с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать удалению вориконазола и натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

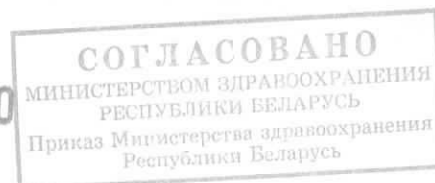
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты системного действия. Производные триазола.

АТХ: J02AC03.

Механизм действия

Вориконазол – противогрибковое средство широкого спектра действия из группы триазолов. Основным механизмом действия препарата является ингибирование грибкового цитохрома P450 путем деметилирования 14 альфа-ланостерола, что является ключевым этапом биосинтеза эргостерола грибов. Аккумуляция 14-ланостерола 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

2080 Б-2020



млекопитающих.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В ходе 10 клинических исследований медиана среднего и максимального уровня концентрации в плазме крови отдельных пациентов составила, соответственно, 2 425 нг/мл (межквартильный диапазон 1 193-4 380 нг/мл) и 3 742 нг/мл (межквартильный диапазон 2 027-6 302 нг/мл). Положительной взаимосвязи между средней, максимальной и минимальной концентрацией вориконазола в плазме крови и его эффективностью в ходе клинических исследований не выявлено, а исследования такой связи при применении для профилактики грибковых инфекций не проводились.

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

Коррекция дозы в исследованиях препарата для профилактики грибковых инфекций не изучалась.

Оценка клинической эффективности и безопасности

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 фунгицидное действие в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограничено чувствительны к другим 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 некоторых штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включая *S. apiospermum* и *S. prolificans*; и *Fusarium* spp.

Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол (часто с частичным или полным ответом), включали в себя отдельные случаи инфекций, вызванные *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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp., включая *T. beigeli*.

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

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

Пограничные значения

Забор образцов для получения грибковых культур и других соответствующих лабораторных исследований (серологических, гистопатологических) необходимо проводить до начала терапии для выделения и идентификации возбудителей. Лечение может быть начато до того, как станут известны результаты культурального и других лабораторных исследований; однако, как только эти результаты посевок станут известны, противомикробную терапию необходимо скорректировать соответствующим образом.

Виды, чаще всего вызывающие инфекции у человека, включают *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, которые обычно демонстрируют минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) вориконазола менее 1 мг/л.

Тем не менее, вориконазол проявляет не одинаковую активность в отношении различных видов грибов рода *Candida*. В частности, в отношении *C. glabrata* МИК вориконазола для штаммов, резистентных к флуконазолу, пропорционально выше, чем для штаммов, чувствительных к флуконазолу. Поэтому, каждый раз необходимо пытаться установить видовую принадлежность грибов рода *Candida*. Если возможно проведение исследования чувствительности, результаты МИК можно интерпретировать, используя критерии пограничных значений, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам

Пограничные значения (EUCAST)

виды грибов рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i>	пограничное значение МИК (мг/л)	
	≤S (чувствительные)	>R (резистентные)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	недостаточно доказательств	
<i>Candida glabrata</i>	недостаточно доказательств	
<i>Candida krusei</i>	недостаточно доказательств	
Неспецифические пограничные значения для <i>Candida</i> ³	недостаточно доказательств	
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	недостаточно доказательств ⁵	
<i>Aspergillus niger</i>	недостаточно доказательств ⁵	
<i>Aspergillus terreus</i>	недостаточно доказательств ⁵	
Неспецифические пограничные значения ⁶	недостаточно доказательств	

¹Штаммы со значениями МИК, превышающими пограничное значение для чувствительных штаммов (S), встречаются редко или данная информация не сообщалась. У таких штаммов необходимо повторять идентификацию и исследование чувствительности к антимикробным препаратам и, если, результат подтверждается, то штамм отправляется в контрольную лабораторию.

О штаммах с подтвержденным МИК выше указанных пограничных значений резистентности следует сообщать как о резистентных, до тех пор, пока для таких штаммов не будут получены данные о клиническом ответе.

76%-ный клинический ответ был достигнут при инфекциях, вызванных перечисленными ниже видами, когда МИК были ниже или равны эпидемиологическим пороговым значениям. Таким образом, 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*.

³Невидоспецифические пограничные значения МИК были определены в основном на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов *Candida*. Они применимы только для организмов, которые не имеют конкретных контрольных точек.

⁴Зона технической неопределенности (ЗТН) составляет 2. Укажите как R со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (неинвазивные формы инфекций) вориконазол можно применять при условии обеспечения достаточного воздействия».

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

fumigatus.

⁶Невидоспецифические пограничные значения не определены.

Клинический опыт

Положительный результат в этом разделе определяется как полный или частичный ответ.

Инфекции, вызванные *Aspergillus* spp – эффективность препарата у пациентов с аспергиллезом при неблагоприятном прогнозе

В ходе исследований *in vitro* вориконазол продемонстрировал фунгицидную активность в отношении *Aspergillus* spp. В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 227 пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших вориконазол в течение 12 недель, была продемонстрирована эффективность терапии и увеличение выживаемости при первичной терапии острого инвазивного аспергиллеза вориконазолом по сравнению с традиционно применяемым в данном случае амфотерицином В.

Вориконазол применяли внутривенно с нагрузочной дозой 6 мг/кг каждые 12 часов в течение первых 24 часов с последующей поддерживающей дозой 4 мг/кг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. После этого допускался переход на пероральное применение препарата в дозе 200 мг каждые 12 часов. Средняя продолжительность внутривенной терапии вориконазолом составила 10 дней (диапазон от 2 до 85 дней). После внутривенной терапии вориконазолом средняя продолжительность пероральной терапии вориконазолом составляла 76 дней (диапазон от 2 до 232 дней).

Удовлетворительный общий ответ (полное или частичное исчезновение всех характерных симптомов, признаков, рентгенографических/бронхоскопических отклонений, присутствующих на исходном уровне) наблюдался у 53% пациентов, получавших вориконазол, по сравнению с 31% пациентов, получавших препарат сравнения. Коэффициент 84-дневной выживаемости при применении вориконазола был статистически значимо, чем при применении препарата сравнения, при этом отмечено клинически и статистически значимое преимущество в пользу вориконазола как по времени до летального исхода, так и по времени до прекращения применения препарата из-за токсичности.

Это исследование подтвердило результаты более раннего проспективного исследования, в котором положительные результаты у пациентов с плохим прогнозом, были обусловлены факторами риска, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и особенно церебральными инфекциями (обычно сопровождаются почти 100% летальным исходом).

Исследования включали церебральный, синусовый, легочный и диссеминированный аспергиллез у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и паренхиматозных органов, злокачественные заболевания крови, злокачественные новообразования, рак и СПИД.

Тяжелые инвазивные инфекции, вызванные *Candida* – эффективность у пациентов без нейтропении

Эффективность вориконазола по сравнению со схемой лечения амфотерицином В с последующим применением флуконазола при первичном лечении кандидемии была продемонстрирована в открытом сравнительном исследовании. В исследовании было включено 370 пациентов без нейтропении (старше 12 лет) с подтвержденной кандидемией, из которых 248 пациентов проходили лечение вориконазолом. У 9 пациентов группы вориконазола и 5 пациентов группы амфотерицина В с последующим применением флуконазола имела микологически подтвержденная инфекция глубоких тканей. Из этого исследования были исключены пациенты с почечной недостаточностью. Средняя продолжительность лечения составила 15 дней в

обеих группах лечения. При первичном анализе успешный ответ, оцениваемый Комитетом по контролю данных (DRC) (данные ослеплены), определялся как разрешение/улучшение всех клинических признаков и симптомов инфекции с эрадикацией *Candida* в крови и инфицированных участков глубоких тканей через 12 недель после завершения лечения. У пациентов, не прошедших оценку через 12 недель после завершения лечения, лечение считалось неэффективным. В этом анализе успешный ответ отмечен у 41% пациентов в обеих группах лечения.

Во вторичном анализе, в котором применялись оценки Комиссии по контролю данных на последний контрольный момент времени (завершение лечения или через 2, 6, или 12 недель после завершения лечения), показатели эффективности лечения при применении вориконазола и схемы лечения амфотерицином В с последующим применением флуконазола составляли 65% и 71%, соответственно.

Оценка исследователем успешного результата в каждый из этих временных моментов представлена в следующей таблице:

Контрольный момент времени	Вориконазол (n=248)	Амфотерицин В → флуконазол (n=122)
после завершения лечения	178 (72%)	88 (72%)
через 2 недели после завершения лечения	125 (50%)	62 (51%)
через 6 недель после завершения лечения	104 (42%)	55 (45%)
через 12 недель после завершения лечения	104 (42%)	51 (42%)

Тяжелые резистентные инфекции, вызванные *Candida*

В исследовании приняли участие 55 пациентов с тяжелыми рефрактерными системными кандидозными инфекциями (включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другой инвазивный кандидоз), где предшествующее противогрибковое лечение, особенно с флуконазолом, оказалось неэффективным. Положительный ответ был отмечен у 24 пациентов (15 полных, 9 частичных ответов). У устойчивых к флуконазолу видов, которые не принадлежат к виду *albicans*, был получен положительный результат у 3/3 пациентов с инфекциями, вызванными *C. krusei* (полный ответ) и у 6/8 пациентов с инфекциями, вызванными *C. glabrata* (у 5 пациентов полный ответ, у 1-частичный). Данные о клинической эффективности подтверждались ограниченными данными о чувствительности.

Инфекции, вызванные видами *Scedosporium* и *Fusarium*

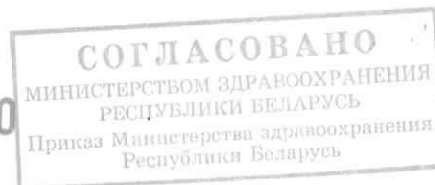
Вориконазол продемонстрировал эффективность против следующих редких грибковых патогенов:

Scedosporium spp.: положительный ответ на терапию вориконазолом наблюдался у 16 из 28 пациентов (у 6 пациентов — полный ответ, у 10-частичный) с инфекциями, вызванными *S. apiospermum* и у 2 из 7 пациентов (в обоих случаях частичный ответ) с инфекцией, вызванной *S. prolificans*. Кроме того, успешный ответ наблюдался у 1 из 3 пациентов с инфекциями, вызванными более чем одним микроорганизмом, включая *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 из 17 пациентов (у 3 пациентов полный ответ, у 4-частичный) отмечался положительный ответ на терапию вориконазолом. Из этих 7 пациентов у 3 была диссеминированная инфекция глаз, у 1 — инфекция синусовых пазух, и у 3 — диссеминированная инфекция. У четырех остальных пациентов с фузариозом была инфекция, вызванная несколькими микроорганизмами; при этом у 2 из них отмечался успешный результат.

Большинство пациентов, получавших вориконазол для лечения перечисленных выше инфекций, имели непереносимость противогрибковых препаратов или плохо

НД РБ
2080Б-2020



поддающийся лечению кандидоз.

Первичная профилактика инвазивных грибковых инфекций – эффективность препарата у реципиентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) без предварительно подтвержденной или подозреваемой инвазивной грибковой инфекции (ИГИ) в анамнезе

Вориконазол сравнивался с итраконазолом для первичной профилактики в открытом сравнительном многоцентровом исследовании реципиентов аллогенной ТГСК у взрослых и подростков без предварительно подтвержденной или подозреваемой ИГИ. Успешный результат определялся, как способность продолжать профилактическое применение исследуемого лекарственного препарата в течение 100 дней после ТГСК (без прерываний в течение >14 дней) и выживаемость без подтвержденной или подозреваемой ИГИ в течение 180 дней после ТГСК. Группа модифицированного лечения (MITT) включала 465 реципиентов аллогенной ТГСК, причем у 45% пациентов был острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

У 58% пациентов применяли режим миелоаблативной терапии. Профилактическое применение исследуемого лекарственного препарата начиналось сразу после ТГСК: 224 пациента получали вориконазол и 241 – итраконазол. Средняя продолжительность профилактического применения исследуемого лекарственного препарата в популяции всех рандомизированных пациентов составила 96 дней для вориконазола и 68 дней – для итраконазола в группе MITT.

Успешный результат и другие вторичные конечные точки представлены в таблице ниже:

Конечные точки ' исследования	Вориконазол (n=224)	Итраконазол (n=241)	Значимость различий, 95% доверительный интервал (ДИ)	Значение <i>p</i>
Частота успешного результата на 180 день*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Частота успешного результата на 100 день	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Завершение профилактического ' лечения в течение 100 дней	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Выживаемости на 180 день	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Подтвержденная или подозреваемая ИГИ в течение 180 дней	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Подтвержденная или подозреваемая ИГИ в течение 100 дней	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Подтвержденная или подозреваемая ИГИ на изучаемом препарате	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813
* первичная конечная точка исследования **значимость различий, 95% ДИ и значения <i>p</i> , полученных после корректировки на рандомизацию				

Частота возникновения новых ИГИ до 180-го дня и первичная конечная точка исследования (успешный результат на 180-й день) у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и миелоаблативными режимами кондиционирования, соответственно, представлены ниже

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)

Конечные точки исследования	Вориконазол (n = 98)	Итраконазол (n = 109)	Значимость различий, 95% доверительный интервал (ДИ)
Возврат ИГИ - 180-й день	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
частота выживаемости на 180 день*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%) ***

* первичная конечная точка исследования

** используя 5% предел для не меньшей эффективности

*** значимость различий, 95% ДИ получены после корректировки на рандомизацию

Миелоаблативные режимы кондиционирования

Конечные точки исследования	Вориконазол (n = 125)	Итраконазол (n = 143)	Значимость различий, 95% доверительный интервал (ДИ)
Возврат ИГИ - 180-й день	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Частота выживаемости на 180 день*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%) ***

* первичная конечная точка исследования

** используя 5% предел для не меньшей эффективности

*** значимость различий, 95% ДИ получены после рандомизационной корректировки

Вторичная профилактика ИГИ – эффективность у реципиентов ТГСК с ранее подтвержденной или подозреваемой ИГИ в анамнезе

Исследование вориконазола в качестве средства вторичной профилактики проводилось в открытом, не сравнительном, многоцентровом исследовании у взрослых реципиентов аллогенной ТГСК с ранее подтвержденной или подозреваемой ИГИ в анамнезе. Первичной конечной точкой служила частота развития подтвержденной или подозреваемой ИГИ в течение первого года после ТГСК. Группа МПРП включала 40 пациентов с ИГИ в анамнезе (31 пациент с аспергиллезом, 5 – с кандидозом и 4 – с другими ИГИ). Средняя продолжительность профилактики исследуемым лекарственным препаратами в популяции МПРП составила 95,5 дней.

Подтвержденная или вероятная ИГИ развилась у 7,5% (3/40) пациентов в течение первого года после ТГСК, включая один случай кандидемии, один – сседоспориоза (оба случая представляли собой рецидив ИГИ) и один – зигомикоза. Частота выживаемости на 180 день составила 80,0% (32/40) и через 1 год – 70,0% (28/40).

Длительность терапии

В клинических исследованиях 705 пациентов принимали терапию вориконазолом более чем 12 недель, из них 164 пациента получали вориконазол более 6 месяцев.

Клинические исследования у детей

Был проведен популяционный анализ совокупных данных, полученных от 53 детей в возрасте от 2 до 18 лет, которые были включены в 2 проспективных, открытых, не сравнительных, многоцентровых клинических испытания. В одно исследование был включен 31 пациент с возможным, доказанным или вероятным инвазивным аспергиллезом (ИА); из которых 14 пациентов имели доказанный или вероятный ИА и были включены в анализ эффективности (MITT). Во втором исследовании приняли участие 22 пациента с инвазивным кандидозом, включая кандидемию и кандидоз пищевода, нуждающихся в первичной или профилактической терапии, из которых 17 были включены в анализ эффективности MITT. Для пациентов с ИА оценка общего ответа через 6 недель составила 64,3% (9/14), для пациентов от 2 до <12 лет составила 40% (2/5) и для пациентов от 12 до <18 лет – 77,8% (7/9). Для пациентов с кандидемией общий ответ после завершения лечения составил 85,7% (6/7), а для пациентов с кандидозом пищевода общий ответ после завершения лечения составил 70% (7/10).

Общий коэффициент ответа пациентов с инвазивным кандидозом, включая кандидемию и кандидоз пищевода, составил 88,9% (8/9) для детей от 2 до <12 лет и 62,5% (5/8) для детей от 12 до <18 лет.

Клинические исследования по оценке интервала QTc

С целью оценки влияния препарата на интервал QTc было проведено перекрестное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование однократного применения у здоровых добровольцев с пероральным использованием трех доз вориконазола и кетоконазола. Плацебо-скорректированное среднее максимальное удлинение интервала QTc от исходного уровня после приема 800, 1200 и 1600 мг вориконазола составило 5,1, 4,8 и 8,2 мсек соответственно и 7,0 мсек для кетоконазола, использованного в дозе 800 мг. Ни у одного из добровольцев в обеих группах не отмечалось удлинения интервала QTc > 60 мсек от исходного уровня. Ни у одного из добровольцев не отмечалось удлинения интервала более чем возможно клинически значимое пороговое значение, составляющее 500 мсек.

5.2 Фармакокинетические свойства

Общие фармакокинетические характеристики

Фармакокинетика вориконазола была исследована на здоровых добровольцах, особых популяциях и пациентах. При пероральном приеме вориконазола в дозе 200 мг или 300 мг дважды в сутки в течение 14 дней пациентами с риском развития аспергиллеза (в основном больные со злокачественными новообразованиями лимфоидной или гемопоэтической ткани) исследованные фармакокинетические параметры, такие как скорость и стойкость абсорбции, кумуляция и не линейная фармакокинетика, были такими же, как и у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика вориконазола нелинейна за счет насыщения его метаболизма. При увеличении дозы наблюдается более чем пропорциональное увеличение воздействия. Было установлено, что в среднем при увеличении пероральной дозы с 200 мг два раза в сутки до 300 мг два раза в сутки отмечается увеличение воздействия (AUC_t) в 2,5 раза. Пероральная поддерживающая доза 200 мг (100 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) достигает воздействия вориконазола, сходного с действием дозы 3 мг/кг при внутривенном применении. Пероральная поддерживающая доза 300 мг (150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) обеспечивает воздействие вориконазола, сходного с действием дозы 4 мг/кг при внутривенном применении. При применении в рекомендованных внутривенных или пероральных насыщающих дозах равновесная концентрация достигается в течение первых 24 часов после применения. Без нагрузочной дозы накопление происходит при многократном приеме два раза в день, при этом равновесная концентрация вориконазола в плазме достигается к 6-му дню у большинства субъектов.

Абсорбция

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

Распределение

Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на активное распределение вориконазола в тканях. Связывание с белками плазмы составляет 58%. Образцы спинномозговой жидкости 8 пациентов, принимавших участие в программе сострадательного применения, показали определяемые концентрации вориконазола во всех образцах.

Биотрансформация'

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

Вориконазол характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики.

В исследованиях *in vivo* было показано, что важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, имеющий выраженный генетический полиморфизм. Например, 15-20% представителей азиатской расы потенциально обладают слабым метаболизмом. Среди европейцев и чернокожих распространенность людей с медленным метаболизмом составляет 3-5%.

Исследования, проведенные с участием здоровых добровольцев европеоидной расы и японцев, показали, что у пациентов с «замедленным метаболизмом» экспозиция вориконазола (AUC_т) в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с «быстрым метаболизмом». У гетерозиготных пациентов с быстрым метаболизмом вориконазола его AUC_т в 2 раза больше, чем у гомозиготных.

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 влияет на клинический эффект вориконазола.

Элиминация

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени, менее 2% дозы выводится с мочой в неизменном виде.

После многократного внутривенного введения вориконазола с радиоактивной меткой в моче обнаруживается около 80% метаболитов и 83% – после многократного перорального применения. Большая часть (>94%) общей дозы препарата с радиоактивной меткой выводится из организма в течение первых 96 часов как после перорального, так и после внутривенного применения препарата.

Конечный период полувыведения вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч после перорального применения в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики период полувыведения не используется для оценки кумуляции или выведения вориконазола.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пол

В исследовании с применением многократных пероральных доз препарата вориконазола C_{max} и AUC_т у здоровых молодых женщин были на 83 и 113% соответственно выше, чем у молодых здоровых мужчин (18-45 лет). В этом же исследовании значимых различий C_{max} и AUC_т у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых, женщин (≥65 лет) не выявлено. В клинической программе коррекция дозы в зависимости от пола не проводилась. Профиль безопасности и концентрации препарата в плазме крови пациентов мужского и женского пола были схожими. Следовательно, коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

Пациенты пожилого возраста.

В исследовании с пероральным многократным применением вориконазола C_{max} и AUC_т 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_т у здоровых пожилых женщин (≥65 лет) и здоровых молодых женщин (18-45 лет) не наблюдалось. Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов был схож, в связи с чем коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется (см.

раздел 4.2).

Дети

Дозы, рекомендуемые для применения у детей и подростков, основаны на анализе данных популяционной фармакокинетики, полученных у 112 пациентов детского возраста со сниженным иммунитетом в возрасте от 2 до <12 лет и 26 подростков со сниженным иммунитетом в возрасте 12-17 лет. В ходе 3 фармакокинетических исследований с участием детей оценивались многократные внутривенные дозы 3, 4, 6, 7 и 8 мг/кг два раза в сутки и многократные пероральные дозы (с применением порошка для пероральных суспензий) 4 мг/кг, 6 мг/кг и 200 мг два раза в сутки. В одном фармакокинетическом исследовании с участием подростков оценивались внутривенные нагрузочные дозы 6 мг/кг два раза в сутки в 1-й день с последующим внутривенным применением дозы 4 мг/кг два раза в сутки и пероральным приемом таблеток 300 мг два раза в сутки. По сравнению со взрослыми пациентами у пациентов детского возраста наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность.

Сравнение фармакокинетических данных у детей и взрослых показало, что общее системное воздействие (AUC_{0-∞}) у детей после внутривенного применения вориконазола в нагрузочной дозе 9 мг/кг было сопоставимо с таковым у взрослых пациентов после внутривенного применения вориконазола в нагрузочной дозе 6 мг/кг. Общее системное воздействие у детей после внутривенного применения вориконазола в поддерживающей дозе 4 и 8 мг/кг два раза в сутки было сопоставимо с экспозицией у взрослых после внутривенного применения доз 3 и 4 мг/кг два раза в сутки, соответственно. Общее системное воздействие у детей после перорального применения вориконазола в поддерживающей дозе 9 мг/кг (максимум 350 мг) два раза в сутки было сопоставимо с таковым у взрослых после перорального применения вориконазола в дозе 200 мг перорально два раза в сутки. При внутривенном введении доза 8 мг/кг обеспечит воздействие вориконазола в 2 раза превышающее воздействие дозы 9 мг/кг при пероральном приеме.

Более высокие поддерживающие дозы при внутривенном введении препарата у пациентов детского возраста по сравнению с взрослыми пациентами отражают более высокую способность к выведению у пациентов детского возраста, вследствие большей величины соотношения массы печени к массе тела. Тем не менее, пероральная биодоступность у пациентов детского возраста с синдромом мальабсорбции и очень низкой массой тела для своего возраста может быть ограничена. В этом случае рекомендуется внутривенное применение вориконазола.

Экспозиция вориконазола у большинства пациентов-подростков была сопоставима с таковой у взрослых, получавших те же дозы препарата. Тем не менее, у некоторых пациентов в раннем подростковом периоде с низкой массой тела отмечалась более низкая экспозиция воздействия вориконазола по сравнению с взрослыми. Вероятно, это обусловлено тем, что уровень метаболизма у данных участников был больше приближен к уровню метаболизма у детей, чем у взрослых. На основании популяционного фармакокинетического анализа подростки в возрасте 12-14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозы препарата, рекомендованные для детей (см. раздел 4.2).

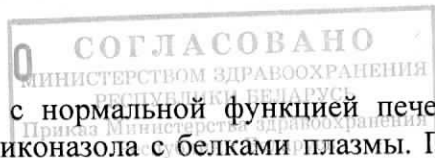
Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек (сывороточные уровни креатинина > 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества – натриевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема внутрь вориконазола в дозе 200 мг AUC вориконазола у пациентов с циррозом печени от легкой до умеренной степени тяжести (по Чайлд-Пью

2080 Б - 2020



классы А и В) на 233% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связь вориконазола с белками плазмы. При повторном пероральном применении вориконазола AUC₀₋₂₄ сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (по Чайлд-Пью класс В), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у пациентов с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Данные по фармакокинетике вориконазола у пациентов с циррозом печени тяжелой степени (по Чайлд-Пью класс С) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности при повторном применении вориконазола показали, что печень является органом-мишенью. Как и у других противогрибковых препаратов, гепатотоксичность была аналогична той, что наблюдалась при применении вориконазола в терапевтических дозах для человека. У крыс, мышей и собак вориконазол также вызывал минимальные изменения в надпочечниках. Традиционные исследования фармакологической безопасности, генотоксичности или канцерогенного потенциала, не выявили особой опасности для человека.

В исследованиях репродуктивной токсичности было показано, что системное воздействие вориконазола в дозах, эквивалентных терапевтическим дозам для человека, обладает тератогенным действием на крыс и эмбриотоксичен у кроликов. В исследованиях пре- и постнатального развития у крыс вориконазол в дозах меньших, чем терапевтические у человека, увеличивал продолжительность беременности и родов, вызывал дистоцию с последующей материнской смертностью и снижал перинатальную выживаемость. Влияние на родовую деятельность, вероятно, опосредовано видоспецифичными механизмами, включая снижение уровня эстрадиола, и согласуется с эффектами, наблюдаемыми при применении других азольных противогрибковых препаратов. Введение вориконазола не вызывало нарушений фертильности у самцов или самок крыс в дозах, аналогичных терапевтическим дозам у человека.

Доклинические данные исследования токсичности повторных доз внутривенного введения натриевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина показали, что основными эффектами были вакуолизация эпителия мочевыводящих путей и активация макрофагов в печени и легких. Поскольку результаты GPMТ (испытание максимизации на морской свинке) были положительным, необходимо учесть возможность возникновения реакции гиперчувствительности при внутривенном применении препарата. Профиль безопасности натриевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина не выявил генотоксичность или репродуктивную токсичность для человека. Исследования канцерогенности с натриевой солью сульфобутилового эфира β-циклодекстрина не проводились. Было показано, что примесь, присутствующая в натриевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, является алкилирующим мутагенным веществом с доказанной канцерогенностью для грызунов, и должна рассматриваться как вещество с канцерогенным потенциалом для человека. На основании этих данных продолжительность лечения препаратом для внутривенного введения должна быть не более 6 месяцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натриевая соль сульфобутилового эфира β-циклодекстрина.

6.2 Несовместимость

Инфузию вориконазола не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными препаратами для внутривенного применения. Необходимо

убедиться, что инфузия вориконазола завершена и система может использоваться для введения других лекарственных препаратов.

Препараты крови и концентрированные растворы электролитов

– следует провести коррекцию электролитных нарушений, таких как гипокалиемия, гипомagneмизм и гипокальциемия, до начала терапии вориконазолом (см. разделы 4.2 и 4.4);

– вориконазол нельзя вводить одновременно с препаратами крови или кратковременной инфузией концентрированных растворов электролитов, даже если две инфузии осуществляются через отдельные внутривенные системы (или катетеры).

Полное парентеральное питание (ППП)

– введение вориконазола может проводиться одновременно с полным парентеральным питанием, но инфузия препарата должна проводиться с помощью отдельной системы. Если инфузия проводится через многопросветный катетер, то ППП и инфузию вориконазола следует проводить через разные порты.

Вориконазол несовместим с 4,2% раствором натрия гидрокарбоната, поэтому его не рекомендуется использовать в качестве растворителя. Совместимость с другими концентрациями раствора натрия гидрокарбоната неизвестна.

Вориконазол не следует смешивать с другими лекарственными средствами за исключением перечисленных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

3 года.

Восстановленный раствор

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. Если раствор не использован немедленно, условия и срок хранения являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2 до 8°C за исключением случаев, когда приготовление осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 20 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповую тару.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Содержимое флакона с порошком необходимо восстановить в 19 мл стерильной воды для инъекций. В результате восстановления получается раствор объемом 20 мл с концентрацией вориконазола 10 мг/мл.

Перед применением требуемый объем восстановленного раствора (см. таблицу ниже) добавляют в рекомендованный совместимый раствор для инфузий (см. ниже), чтобы получить конечный раствор вориконазола, содержащий 0,5-5 мг/мл.

Восстановленный раствор может быть разбавлен:

2080 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Совместимость вориконазола с растворами, отличными от описанных выше или в разделе 6.2, неизвестна.

Перед введением проводят визуальный контроль раствора. Использовать можно только прозрачные растворы без частиц.

Требуемые объемы раствора препарата вориконазола, содержащего 10 мг/мл

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

Утилизация

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с принятыми правилами по обращению с противогрибковыми препаратами.

6.7 Условия отпуска

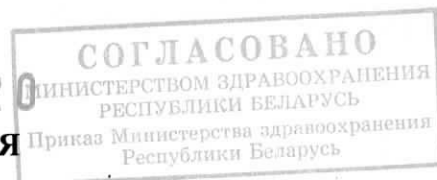
По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30,
тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



2080 Б-2020

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 30 апреля 2015 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА