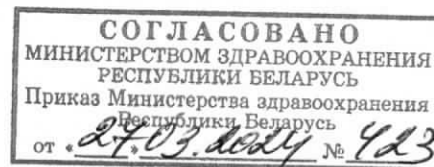


НД РБ
23 45 Б - 2021



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОРИКОНАЗОЛ, 50 мг и 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Вориконазол, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка содержит действующее вещество: вориконазол – 50 мг;

Вориконазол, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка содержит действующее вещество: вориконазол – 200 мг;

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

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 2 лет и старше 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, гипомагниемию и гипокальциемию (см. раздел 4.4).

Взрослые

Лечение вориконазолом следует начинать с указанной нагрузочной дозы внутривенно или внутрь, чтобы в первый день достичь соответствующих концентраций вориконазола 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.

2345Б-2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Рекомендуемый режим дозирования представлен в таблице.

	Внутривенное введение	Лекарственная форма для приема внутрь (таблетки или суспензия)	
		пациенты весом 40 кг и более*	пациенты с весом менее 40 кг*
Нагрузочная доза (первые 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 микологического исследования. При длительном применении вориконазола в течение более 180 дней (6 месяцев) требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска (см. разделы 4.4 и 5.1).

Коррекция дозы

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

Если пациент не переносит препарат в высокой дозе, то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг два раза в день (или 100 мг два раза в день для пациентов с весом менее 40 кг).

Дети (в возрасте от 2 до 12 лет) и подростки в возрасте от 12 до 14 лет и весом 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. Биоеквивалентность 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.

23 45 Б-2021



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

Следует назначать дозы, рекомендуемые взрослым.

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

При недостаточной эффективности доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или с шагом 50 мг, если первоначально использовалась максимальная доза для приема внутрь 350 мг). При непереносимости препарата дозу снижают с шагом 1 мг/кг (или с шагом 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 в течение 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 профилактический прием вориконазола до 180 дней после трансплантации можно только в случае продолжающейся 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. Использование вориконазола для профилактики в течение более 180 дней (6 месяцев) требует тщательной оценки соотношения предполагаемой пользы и потенциального риска (см. разделы 4.4. и 5.1).

Следующая информация относится как к лечению, так и к профилактике

Коррекция дозы

При применении вориконазола с профилактической целью 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

Фенитоин можно назначать одновременно с вориконазолом, если поддерживающую дозу вориконазола увеличивают с 200 мг до 400 мг перорально, два раза в день (от 100 мг до 200 мг перорально, два раза в день у пациентов с весом менее 40 кг) (см. разделы 4.4 и 4.5).

По возможности следует избегать комбинации вориконазола с рифабутином. Однако, если комбинация строго необходима, поддерживающая доза вориконазола может быть увеличена с 200 мг до 350 мг перорально, два раза в день (от 100 мг до 200 мг перорально, два раза в день у пациентов весом менее 40 кг) (см. разделы 4.4 и 4.5).

Эфавиренз можно назначать одновременно 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).

Особые группы пациентов

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

Почечная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику вориконазола при пероральном приеме. Следовательно, коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2). Вориконазол подвергается гемодиализу с клиренсом 121 мл/мин. 4-часовой сеанс гемодиализа не позволяет удалить достаточное количество вориконазола для коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную нагрузочную 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.

Имеются ограниченные клинические данные по безопасности применения вориконазола у пациентов с повышенными биохимическими показателями функционального состояния печени (аспартат трансаминаза [АСТ], аланина трансаминаза [АЛТ], щелочная фосфатаза [ЩФ] или общий билирубин, превышающие более чем в 5 раз верхнюю границу нормы).

При применении вориконазола отмечались случаи повышения маркеров функции печени и появления 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 применению не могут быть сделаны.

Способ применения

Вориконазол таблетки, покрытые оболочкой, следует принимать как минимум за один час до еды или через один час после еды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с субстратами CYP3A4, терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, хинидином или ивабрадином, поскольку повышенные концентрации данных лекарственных препаратов в плазме могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с рифампицином, карбамазепином, фенobarбиталом и препаратами зверобоя, поскольку эти лекарственные препараты могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с эфавирензом в дозах 400 мг или выше один раз в сутки, поскольку эфавиренз значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме у здоровых добровольцев в указанных дозах. Вориконазол значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме (см. разделы 4.4 и 4.5);

- одновременное применение с высокими дозами ритонавира в дозах 400 мг и выше два раза в сутки, поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме у здоровых добровольцев в указанной дозе (см. разделы 4.4 и 4.5);
- одновременное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), которые являются субстратами CYP3A4, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных препаратов в плазме могут привести к эрготизму (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с сиролимузом, так как вориконазол может значительно увеличивать концентрацию сиролимуза в плазме (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с налоксеголом (субстрат CYP3A4), поскольку повышенные концентрации налоксегола в плазме крови могут вызвать симптомы отмены опиоидов (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с толваптаном, поскольку сильные ингибиторы CYP3A4, такие как вориконазол, значительно повышают концентрацию толваптана в плазме крови (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с луразидоном, поскольку значительное увеличение экспозиции луразидона может привести к серьезным нежелательным реакциям (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с 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).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола может приводить к удлинению интервала QTc на электрокардиограмме, что сопровождается редкими случаями желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия в анамнезе, кардиомиопатия, гипокалиемия, сопутствующая терапия, которые могут способствовать развитию данного осложнения. Следует с осторожностью назначать вориконазол пациентам с потенциально проаритмогенными состояниями, такими как:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QTc;
- кардиомиопатия, особенно при наличии сердечной недостаточности;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими симптомами;
- одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QTc. Нарушения электролитного баланса, например, гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, следует контролировать и корректировать при необходимости до начала лечения и во время лечения вориконазолом (см. раздел 4.2). Исследование с участием здоровых добровольцев, в рамках которого изучалось влияние на интервал QTc однократных доз вориконазола, превышающих ежедневную стандартную дозу не более чем в 4 раза, показало, что ни у одного из добровольцев не отмечалось удлинение интервала выше клинически значимого порога в 500 мсек (см. раздел 5.1).

Гепатотоксичность

В ходе клинических исследований были зарегистрированы случаи серьезных реакций

со стороны печени во время лечения вориконазолом (включая клинический гепатит, холестаз и молниеносную печеночную недостаточность, в том числе со смертельным исходом), нежелательные реакции со стороны печени отмечались в основном у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (главным образом, гемабластозами). У пациентов, не имеющих других 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

Необходим тщательный контроль пациентов, получающих вориконазол, с целью выявления признаков гепатотоксичности. Клиническое наблюдение должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение уровня АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и, по меньшей мере, еженедельно в течение первого месяца терапии. Длительность лечения должна быть максимально короткой; однако, если после оценки риска и пользы терапия продолжается (см. раздел 4.2), при отсутствии изменений биохимических показателей функции печени частота обследований может быть снижена до 1 раза в месяц.

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

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

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

Фототоксичность

На фоне применения вориконазола 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.). Во время лечения вориконазолом всем пациентам, включая детей, рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей, а также применять защитные меры, например, носить защитную одежду и использовать солнцезащитные средства 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 фототоксических реакций следует получить консультацию соответствующего специалиста, рассмотреть возможность отмены вориконазола, назначения других противогрибковых препаратов, а также направить пациента к дерматологу. При продолжении терапии вориконазолом пациент должен регулярно проходить дерматологическое обследование с целью раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи. Применение вориконазола следует прекратить, если выявлены предраковые заболевания кожи или плоскоклеточный рак (см. ниже раздел «Длительность лечения»).

Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР)

При применении вориконазола сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасным для жизни или со смертельным исходом.

При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить вориконазол при прогрессировании поражения кожи.

Нарушения со стороны надпочечников

Сообщалось о случаях обратимой недостаточности надпочечников у пациентов, получавших азолы, включая вориконазол. Сообщалось о недостаточности надпочечников у пациентов, получавших азолы с сопутствующими кортикостероидами или без них. У пациентов, получающих азолы без кортикостероидов, недостаточность надпочечников связана с прямым ингибированием стероидогенеза азолами. У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование метаболизма СYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избытку кортикостероидов и подавлению функции надпочечников (см. раздел 4.5). Сообщалось также о синдроме Кушинга с последующей надпочечниковой недостаточностью 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 прекращения приема вориконазола (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о немедленном обращении за медицинской помощью, если у них развиваются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности надпочечников.

Длительное лечение

При длительном применении вориконазола (в целях терапии или профилактики) более 180 дней (6 месяцев) необходимо тщательно оценивать соотношение риска и пользы. В связи с этим следует рассмотреть возможность максимально короткого периода лечения (см. раздел 4.2 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).

У пациентов, перенесших трансплантацию, сообщалось о развитии неинфекционного периостита с повышенным уровнем фторида и щелочной фосфатазы на фоне длительной терапии вориконазолом. При появлении у пациента боли в костях и рентгенологических признаков периостита, после консультации с врачами другого профиля следует рассмотреть возможность отмены вориконазола.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях длительно сохранявшихся нежелательных реакций со стороны органа зрения, включая нечеткость зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получавших вориконазол, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией сопутствующими нефротоксическими лекарственными препаратами и имевшимися заболеваниями, которые могли привести к снижению функции почек (см. раздел 4.8).

Мониторинг 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, имеющих факторы риска острого панкреатита (например, недавняя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых

клеток [ТГСК]), следует регулярно контролировать во время применения вориконазола (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 детям в возрасте от двух лет и старше. В детской популяции отмечалась более высокая частота повышения уровня ферментов печени при применении 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 очень низким весом для этого возраста. В таких случаях рекомендовано 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 принимать 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, тяжелые 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 CYP450)

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).

Эфавиренз (индуктор CYP450; 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 ингибитора 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 CYP450)

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

Ритонавир (сильный индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

Следует избегать одновременного применения 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)

Необходимо проводить постоянный мониторинг нежелательных и токсических реакций метадона, включая удлинение интервала QTc, вследствие увеличения концентрации метадона в плазме при совместном применении с вориконазолом. 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). Поскольку период полувыведения алфентанила при его одновременном применении с вориконазолом 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 нежелательных реакций, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты CYP3A4)

Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических анальгетиков длительного действия, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (гидрокодон), при одновременном применении с вориконазолом. Необходим тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5).

Флуконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводило к существенному увеличению C_{max} и AUC_{0-t} вориконазола. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлены. В случае, если вориконазол применяется сразу после флуконазола, рекомендуется мониторинг связанных с вориконазолом нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Вориконазол содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или

глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Каждая таблетка дозировкой 50 мг и 200 мг препарата Вориконазол содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вориконазол метаболизируется и ингибирует активность изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4). Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызывать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови. Вориконазол может повышать плазменные концентрации препаратов, которые метаболизируются с участием 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, которые, как известно, 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 стрелок для каждого фармакокинетического параметра основано на 90% доверительном интервале отношения средних геометрических: в пределах ($\leftrightarrow$), ниже ($\downarrow$) или выше ($\uparrow$) диапазона, составляющего 80-125%.

Звездочка (*) указывает на 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.

«НО» — не определено.

Взаимодействия в таблице представлены в следующем порядке: противопоказания, взаимодействия, требующие корректировки дозы и тщательного клинического и/или биологического мониторинга, и взаимодействия, которые не имеют значимого фармакокинетического взаимодействия, но могут представлять клинический интерес в данной терапевтической области.

Лекарственный препарат [механизм взаимодействия]	Взаимодействие изменения геометрического среднего (%)	Рекомендации в отношении совместного применения
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [субстраты CYP3A4] ,	Несмотря на то, что взаимодействия не изучались, повышение концентрации данных препаратов в плазме крови может привести к удлинению интервала QTc и в	Противопоказано (см. раздел 4.3)

2345 Б - 2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬпо указу Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	редких случаях к развитию torsades de pointes (желудочковой тахикардии типа «пируэт»).	
Карbamазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенобарбитал, мефобарбитал) [сильные индукторы CYP450]	Несмотря на то, что взаимодействия не изучались, карbamазепин и длительно действующие барбитураты могут существенно снижать концентрацию вориконазола в плазме.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4]		Стандартные дозы вориконазола и стандартные дозы эфавиренза (400 мг 1 раз в сутки или более противопоказаны (см. раздел 4.3).
Эфавиренз 400 мг 1 раз в сутки и вориконазол 200 мг 2 раза в сутки*	Эфавиренз, C_{max} ↑ 38% Эфавиренз, AUC_t ↑ 44% Вориконазол, C_{max} ↓ 61% Вориконазол, AUC_t ↓ 77 %	Вориконазол может применяться вместе с эфавирензом, при этом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена 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).
Эфавиренз 300 мг 1 раз/сутки и вориконазол 400 мг 2 раза в сутки*	В сравнении с эфавирензом, 600 мг 1 раз в сутки, Эфавиренз, C_{max} ↔ Эфавиренз, AUC_t ↑ 17% В сравнении с вориконазолом, 200 мг 2 раза в сутки, Вориконазол, C_{max} ↑ 23% Вориконазол, AUC_t ↓ 7 %	
Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты CYP3A4]	Несмотря на отсутствие данных исследований, вориконазол может повышать уровень алкалоидов спорыньи в плазме крови и привести к развитию эрготизма.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
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 CYP450]		Совместного применения вориконазола и рифабутина следует избегать, за исключением случаев, когда польза превышает риск. Поддерживающая доза вориконазола может быть увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки
300 мг 1 раз в сутки	Вориконазол, C_{max} ↓ 69% Вориконазол, AUC_t ↓ 78 %	
300 мг 1 раз в сутки и вориконазол 350 мг 2 раза в сутки*	В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, C_{max} ↓ 4%	

2345 Б-2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

300 мг 1 раз в сутки и вориконазол 400 мг 2 раза в сутки*	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%	или с 200 мг до 350 мг 2 раза в сутки при приеме внутрь (от 100 мг до 200 мг при приеме внутрь 2 раза в сутки у пациентов с весом менее 40 кг) (см. раздел 4.2). При одновременном применении рифабутин и вориконазола, рекомендуется контроль показателей крови и нежелательных реакций рифабутин (например, увеит)
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) [сильный индуктор CYP450]	Вориконазол, C _{max} ↓93% Вориконазол, AUC _τ ↓96 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Ритонавир (ингибитор протеазы) [сильный индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4] Высокая доза (400 мг 2 раза в сутки) Низкая 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/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 от их совместного применения.
Зверобой продырявленный [индуктор CYP450; индуктор P-гликопротеина] 300 мг 3 раза в сутки (одновременно с вориконазолом в дозе 400 мг однократно)	В независимом опубликованном исследовании: Вориконазол, AUC _{0-∞} ↓59%	Противопоказано (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)
Венетоклак [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

2345 Б-2021

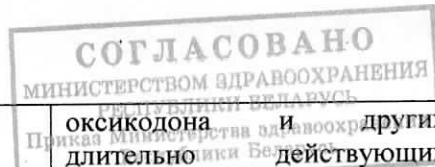
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

		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, $C_{\max}$ ↑ 57% Вориконазол, AUC _t ↑ 79% Флуконазол, $C_{\max}$ «НО» Флуконазол, AUC _t «НО»	Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола не установлены. В том случае, если вориконазол применяется сразу после флуконазола, рекомендуется мониторинг связанных с вориконазолом нежелательных реакций.
Фенитоин [субстрат CYP2C9 и сильный индуктор CYP450] 300 мг 1 раз в сутки 300 мг 1 раз в сутки (одновременно с вориконазолом 400 мг 2 раза в сутки)*	Вориконазол, $C_{\max}$ ↓ 49% Вориконазол, AUC _t ↓ 69% Фенитоин, $C_{\max}$ ↑ 67% Фенитоин, AUC _t ↑ 81% В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: Вориконазол, $C_{\max}$ ↑ 34% Вориконазол, AUC _t ↑ 39%	Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови. Одновременное применение возможно в том 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 весом 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 следить за потерей 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 мониторинга препарата); 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], Другие пероральные антикоагулянты кумаринового ряда (например, фенпрокумон, аценокумарол) [субстраты CYP2C9 и CYP3A4]	Максимальное повышение протромбинового времени примерно в 2 раза Несмотря на то, что подобные исследования не проводились, вориконазол может повышать концентрацию антикоагулянтов кумаринового ряда в плазме крови, что может привести к повышению протромбинового времени.	Рекомендован тщательный мониторинг протромбинового времени или другие соответствующие исследования гемостаза. Следует провести соответствующую коррекцию дозы антикоагулянтов.
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,	В независимом опубликованном исследовании: Мидазолам, AUC _{0-∞} ↑ в 3,7 раз В независимом опубликованном исследовании: Мидазолам, C _{max} ↑ в 3,8 раз Мидазолам, AUC _{0-∞} ↑ в 10,3 раз Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.

алпразолам)	вызывать повышение уровня других бензодиазепинов, метаболизируемых CYP3A4, в плазме крови и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	
Иммунодепрессанты [субстраты CYP3A4]		
Сиролимус (2 мг однократно)	В независимом опубликованном исследовании: Сиролимус, $C_{\max}$ ↑ в 6,6 раз Сиролимус, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 11 раз	Совместное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел 4.3)
Эверолимус [только субстрат P-гликопротеина]	Несмотря на отсутствие исследований, вориконазол вероятно может существенно повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови	Не рекомендуется совместное применение вориконазола и эверолимуса, поскольку предполагается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса (см. раздел 4.4).
Циклоспорин (у пациентов, перенесших пересадку почки и находящихся в стабильном состоянии, получающих длительную терапию циклоспорином)	Циклоспорин, $C_{\max}$ ↑ 13% Циклоспорин, AUC_t ↑ 70%	При назначении вориконазола пациентам, уже принимающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости, увеличить его дозу.</u>
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	Такролимус, $C_{\max}$ ↑ 117% Такролимус, AUC_t ↑ 221%	При назначении вориконазола пациентам, принимающим такролимус, рекомендуется снизить дозу такролимуса до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости, увеличить его дозу.</u>
Опиаты длительного действия [субстраты]		Следует рассмотреть возможность снижения дозы

23455-2021

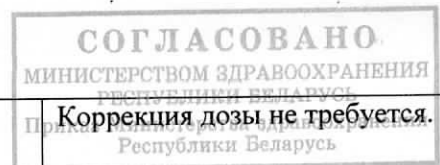


СYP3A4] Оксикодон (10 мг однократно)	В независимом опубликованном исследовании: Оксикодон, $C_{\max}$ ↑ в 1,7 раза Оксикодон, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 3,6 раза	оксикодона и других длительно действующих опиатов, которые метаболизируются с помощью СYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый мониторинг связанных с опиатами нежелательных реакций.
Метадон (32-100 мг 1 раз в сутки) [субстрат СYP3A4]	R-метадон (активный), $C_{\max}$ ↑ 31% R-метадон (активный), AUC_t ↑ 47% S-метадон, $C_{\max}$ ↑ 65% S-метадон, AUC_t ↑ 103%	Рекомендован частый мониторинг нежелательных реакций и токсичности, связанных с метадоном, включая удлинение интервала QTc. Может потребоваться уменьшение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты СYP2C9] 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 СYP2C19; субстрат СYP2C19 и СYP3A4]	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 СYP2C19, и приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме.	Коррекция дозы вориконазола не требуется. При назначении вориконазола пациентам, принимающим омепразол в дозах 40 мг или выше, следует уменьшить дозу омепразола в 2 раза.
Пероральные контрацептивы* [субстраты СYP3A4; ингибиторы СYP2C19] 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%	Рекомендован контроль состояния 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, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 6 раз В независимом опубликованном исследовании: Фентанил, $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 1,34 раза	Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы алфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, сходных по структуре с алфентанилом и метаболизирующихся при помощи CYP3A4 (например, суфентанил). Рекомендован постоянный контроль на предмет 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 вероятно может увеличивать уровень тех статинов, которые метаболизируются с помощью 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 вызывать гипогликемию.	Рекомендован тщательный контроль уровня глюкозы в крови. Следует рассмотреть целесообразность снижения дозы производных сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин) [субстраты CYP3A4]	Несмотря на отсутствие данных исследований, считается, что вориконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка в плазме крови и приводить к нейротоксичности.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир, нелфинавир)* [субстраты и ингибиторы CYP3A4]	Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм указанных ингибиторов протеазы ВИЧ, а метаболизм вориконазола может подавляться на фоне их применения.	Рекомендован 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, невирапин)* [субстраты CYP3A4; ингибиторы или индукторы CYP450]	Исследования <i>in vitro</i> показали, что вориконазол может ингибировать метаболизм ННИОТ, а метаболизм вориконазола может подавляться на фоне применения ННИОТ. Кроме того, на основании данных о влиянии эфавиренза на вориконазол, позволяют	Рекомендован тщательный контроль состояния пациентов на предмет развития любых проявлений токсичности и/или недостаточной эффективности. Может потребоваться коррекция дозы препаратов.

	предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	
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 CYP450; повышает уровень pH в желудке]	Вориконазол, $C_{\max}$ ↑ 18% Вориконазол, AUC _t ↑ 23%	Коррекция дозы не требуется.
Дигоксин (0,25 мг 1 раз в сутки) [субстрат P-гликопротеина]	Дигоксин, $C_{\max}$ ↔ Дигоксин, AUC _t ↔	Коррекция дозы не требуется.
Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) [ингибитор и субстрат CYP3A4]	Индинавир, $C_{\max}$ ↔ Индинавир, AUC _t ↔ Вориконазол, $C_{\max}$ ↔ Вориконазол, AUC _t ↔	Коррекция дозы не требуется.
Макролидные антибиотики Эритромицин (1 г 2 раза в сутки) [ингибитор 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.	Коррекция дозы не требуется.
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат УДФ-глюкуронилтрансферазы]	Микофеноловая кислота, $C_{\max}$ и AUC _t ↔	Коррекция дозы не требуется.
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат CYP3A4]	Преднизолон, $C_{\max}$ ↑ 11% Преднизолон, AUC _{0-∞} ↑ 34%	Коррекция дозы не требуется. Пациенты, длительно принимающие вориконазол и кортикостероиды (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 4.4).

23456-2021



Ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) [повышает pH желудочного сока]	Вориконазол, C _{max} и AUC ₀₋₁₂ ↔	
---	---	--

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Информация по применению вориконазола у беременных женщин отсутствует. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Потенциальный 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.

Женщины репродуктивного возраста во время лечения препаратом должны использовать эффективные методы контрацепции.

Кормление грудью

Исследования на предмет того, выделяется ли вориконазол с грудным молоком, не проводились. Следует прекратить грудное вскармливание в случае необходимости применения вориконазола.

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами 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

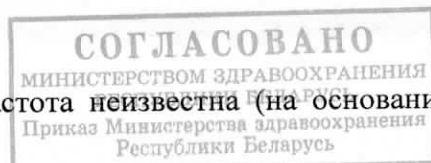
Данные о безопасности вориконазола у взрослых основаны на результатах лечения более 2000 пациентов (включая 1603 взрослых пациента, которые принимали участие в клинических исследованиях терапевтической эффективности) и 270 пациентов – применение для профилактики грибковых инфекций. Данная популяция является 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 исследованиях терапевтического эффекта и 270 пациентов – в исследованиях применения профилактического лечения). Нежелательные реакции сгруппированы по системам органов и частоте встречаемости. Частота нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко

2345 Б - 2021



($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных, оценить 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>	
частота неизвестна	плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи in situ или болезнь Боуэна)*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
часто	агранулоцитоз ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , лейкопения, анемия
нечасто	угнетение функции костного мозга, лимфаденопатия, эозинофилия
редко	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
нечасто	реакции гиперчувствительности
редко	анафилактикоидные реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	
нечасто	недостаточность надпочечников, гипотериоз
редко	гипертиреоз
<i>Нарушения 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 , экстрапирамидное расстройство 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
редко	атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
нечасто	гипоакузия, вертиго, тиннитус
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
часто	наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия
нечасто	фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT,

	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, гастроэнтерит, 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, алопеция, макулопапулезная сыпь, кожный зуд, эритема
нечасто	синдром Стивенса-Джонсона ⁸ , фототоксические реакции, 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*, лентиги*
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
часто	боль в спине
нечасто	артрит
частота неизвестна	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-ишемическую энцефалопатию и метаболическую энцефалопатию.
- ⁵ включая акатизию и паркинсонизм.
- ⁶ см. «Нарушения со стороны органа зрения» в разделе 4.8.
- ⁷ сообщалось о длительно сохраняющемся неврите зрительного нерва в постмаркетинговом периоде. См. раздел 4.4.
- ⁸ см. раздел 4.4.
- ⁹ включая одышку и одышку при физической нагрузке.
- ¹⁰ включая лекарственное поражение 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). 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. Отмечалось ослабление проявления данных нежелательных реакций на фоне повторного применения 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 влияние вориконазола на функцию сетчатки; в ходе его проведения было отмечено уменьшение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ). Изменения на ЭРГ не прогрессировали в течение 29 дней терапии и полностью исчезали после отмены вориконазола.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях длительно сохраняющихся нежелательных реакциях со стороны органа зрения (см. раздел 4.4).

Кожные реакции

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 нежелательные реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона (нечасто), токсический эпидермальный некролиз (редко), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (редко) и мультиформная эритема (редко) во время лечения вориконазолом (см. раздел 4.4).

Если у пациентов появляется сыпь, их состояние следует тщательно контролировать и отменить вориконазол в случае, если отмечается усугубление тяжести симптомов со

стороны кожных покровов. Сообщалось о реакциях фоточувствительности таких как эфелиды, лентиго, актинический кератоз, особенно при 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 включающая нежелательную реакцию) 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 могут быть связаны с более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или с применением более высоких доз. В большинстве случаев данные отклонения разрешались самостоятельно без необходимости в 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 желтуху, редкие случаи гепатита и печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу (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 у 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%), принимавших вориконазол, 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 «печеночных» ферментов, 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 пострегистрационного наблюдения 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 фотосенсибилизации (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). Получены пострегистрационные данные о случаях развития панкреатита среди пациентов детского возраста.

23 45 Б - 2021

**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: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

В ходе клинических исследований имели место 3 эпизода случайной передозировки. Все случаи произошли у пациентов детского возраста, которые получили внутривенную дозу вориконазола, превышающую рекомендованную до 5 раз. В одном случае отмечена светобоязнь, которая длилась 10 минут.

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

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, в случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты системного действия. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC03.

Механизм действия

Вориконазол – противогрибковый препарат из группы триазолов. Основным механизмом действия данного препарата является ингибирование грибкового цитохрома Р450 путем деметилирования 14 альфа-ланостерола, что является важнейшим этапом биосинтеза эргостерола грибов. Аккумуляция 14 альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола в клеточной мембране грибов и обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было показано, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома Р450 грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома Р450 млекопитающих.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость (ФК/ФД)

В ходе 10 клинических исследований медиана средней и максимальной концентрации в плазме крови отдельных пациентов составила, соответственно, 2425 нг/мл (межквартильный диапазон 1193-4380 нг/мл) и 3742 нг/мл (межквартильный диапазон 2027-6302 нг/мл). Положительной взаимосвязи между средней, максимальной и минимальной концентрацией вориконазола в плазме и его эффективностью в ходе терапевтических исследований не выявлено, а исследования такой связи при применении для профилактики грибковых инфекций не проводились.

ФК/ФД анализ данных клинических исследований выявил положительную связь между концентрацией вориконазола в плазме крови и отклонениями 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 препаратам.

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. marneffeii*, *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 ингибировался при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мл до 2 мкг/мл.

Была показана 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 посевов и других лабораторных исследований; однако, как только эти результаты станут известны, терапию необходимо скорректировать соответствующим образом.

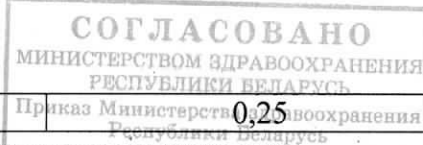
Виды, наиболее часто вызывающие инфекции у человека, включают *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, которые обычно демонстрируют минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) вориконазола менее 1 мг/л.

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 (EUCAST).

Пограничные значения по EUCAST

Виды грибов рода <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

23 45 Б - 2021



<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	недостаточно доказательств	
<i>Candida krusei</i>	недостаточно доказательств	
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	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 о них еще не сообщалось. У таких штаммов необходимо повторять идентификацию и исследование чувствительности к противогрибковым 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.

²Эпидемиологические 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 опыт¹

В данном разделе положительным результатом считается частичный или полный ответ.

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

В исследованиях *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 в нагрузочной дозе 6 мг/кг каждые 12 часов, в течение первых 24 часов с последующим переходом на поддерживающую дозу 4 мг/кг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. После чего лечение могло продолжаться с применением пероральной лекарственной формы в дозе

2345 Б-2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 составила 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 выше, чем при применении препарата сравнения, при этом было 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 был отмечен положительный результат у пациентов с факторами риска плохого прогноза, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и, особенно, церебральные инфекции (как правило в 100% случаях заканчивающимися летальным исходом).

Исследования включали случаи церебрального аспергиллеза, аспергиллеза синусов, аспергиллеза легких и диссеминированного аспергиллеза у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и паренхиматозных органов, страдающих злокачественными заболеваниями крови, раком и СПИДом.

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 получали лечение вориконазолом. У 9 пациентов группы вориконазола и 5 пациентов группы амфотерицина В с последующим применением флуконазола имелась микологически подтвержденная инфекция глубоких тканей. Пациенты с почечной недостаточностью были исключены из исследования. Средняя продолжительность лечения составила 15 дней в обеих группах лечения. При первичном анализе успешный результат, оцениваемый Комитетом по контролю данных (данные ослеплены), определялся как разрешение/улучшение всех клинических признаков и симптомов инфекции с эрадикацией *Candida* из 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 был отмечен у 41% пациентов в обеих группах лечения.

Во вторичном анализе, в котором применялись оценки Комитета 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	125 (50%)	62 (51%)

лечения		
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 исследование было включено 55 пациентов с тяжелыми рефрактерными системными кандидозными инфекциями (включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другой инвазивный кандидоз), у которых предшествующая терапия другими противогрибковыми препаратами, в частности флуконазолом, оказалась неэффективной. Положительный ответ на терапию был отмечен у 24 пациентов (у 15 пациентов – полный ответ, у 9 – частичный). В случае с флуконазол-резистентными инфекциями, вызванными видами, не относящимися к видам *Albicans*, успешный результат наблюдался у 3/3 пациентов с инфекциями, вызванными *C. krusei* (полный ответ), и 6/8 пациентов с инфекциями, вызванными *C. glabrata* (у 5 пациентов – полный ответ и 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 несколькими видами микроорганизмов, включая *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: у 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 инфекция глаз, у 1 – инфекция синусовых пазух, и у 3 – диссеминированная инфекция. Еще у четырех пациентов с фузариозом была инфекция, вызванная несколькими микроорганизмами; при этом у 2 из них отмечался успешный результат. Большинство пациентов с перечисленными выше редкими заболеваниями, получавших вориконазол, ранее не переносили или были невосприимчивы к предшествовавшей противогрибковой терапии.

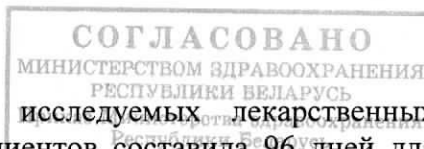
Первичная профилактика инвазивных грибковых инфекций – эффективность у реципиентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) без ранее подтвержденной или вероятной инвазивной грибковой инфекции (ИГИ) в анамнезе

Сравнение вориконазола с итраконазолом в качестве первичной профилактики проводилось в открытом сравнительном многоцентровом исследовании у взрослых и подростков реципиентов аллогенной ТГСК без ранее подтвержденной или вероятной ИГИ в анамнезе.

Успешный результат определялся как способность продолжать профилактический прием исследуемого лекарственного препарата в течение 100 дней после ТГСК (без прерываний в течение > 14 дней) и выживаемость без подтвержденной или вероятной 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).

Из всех пациентов у 58% применяли режим миелоаблативной терапии. Профилактическое применение исследуемого лекарственного препарата начиналось сразу после ТГСК: 224 пациента получали вориконазол и 241 – итраконазол. Средняя

2345.Б-2021



продолжительность профилактического применения исследуемых лекарственных препаратов в популяции всех рандомизированных пациентов составила 96 дней для вориконазола и 68 дней для итраконазола в группе МГТТ.

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)	p
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 на 180 день	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Подтвержденная или подозреваемая ИГИ на 100 день	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Подтвержденная или подозреваемая ИГИ при применении изучаемого препарата	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813
* первичная конечная точка исследования				
**значимость различий, 95% ДИ и значения p, 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 в таблице ниже.

Острый миелобластный лейкоз

Конечные точки исследования	Вориконазол (n = 98)	Итраконазол (n = 109)	значимость различий, 95% доверительный интервал (ДИ)
Возврат ИГИ – 180 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 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 корректировки на рандомизацию			

2345 Б-2021



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, несравнительном, 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. В группу МИТТ были включены 40 пациентов с ИГИ в анамнезе (31 пациент с аспергиллезом, 5 – с кандидозом и 4 – с другими ИГИ). Средняя продолжительность профилактики исследуемым лекарственным препаратом 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. Выживаемость на 180 день составила 80,0% (32/40) и через 1 год – 70,0% (28/40).

Длительность терапии

В клинических исследованиях 705 пациентов получали терапию вориконазолом более 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, несравнительных, 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 МИТТ. Во второе исследование были включены 22 пациента с инвазивным кандидозом, включая кандидемию и кандидоз пищевода, требующие первичной или профилактической терапии, из которых 17 были включены в анализ эффективности МИТТ. 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 у здоровых добровольцев с однократным пероральным применением 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 в дозе 800 мг. Ни у одного из добровольцев в обеих группах не было отмечено удлинения интервала QTc на ≥ 60 мсек по сравнению с исходным уровнем. Ни у одного из добровольцев не было отмечено интервала, превышающего потенциально клинически значимое пороговое значение 500 мсек.

5.2 Фармакокинетические свойства

Общие фармакокинетические характеристики

Фармакокинетика вориконазола была исследована на здоровых добровольцах, пациентах и особых категориях пациентов. 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 пациенты 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 экспозиции. 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_{0-24}) в 2,5 раза. Пероральная поддерживающая доза 200 мг (100 мг для пациентов с весом менее 40 кг) обеспечивает воздействие вориконазола, аналогичное действию дозы 3 мг/кг внутривенно. Пероральная поддерживающая доза 300 мг (150 мг для пациентов с весом менее 40 кг) обеспечивает воздействие вориконазола, аналогичное действию дозы 4 мг/кг внутривенно.

При применении в рекомендованных внутривенной или пероральной нагрузочной дозы равновесная концентрация достигается в течение первых 24 часов после применения. При многократном применении без нагрузочной дозы наблюдается кумуляция вориконазола в плазме, при этом равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

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 после приема внутрь составляет 96%. При повторном приеме вориконазола с пищей с высоким содержанием жиров, значения C_{max} и AUC_{0-24} снижаются на 34% и 24%, соответственно.

Изменение pH желудочного сока не влияет на всасывание вориконазола.

Распределение

Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на широкое 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_{0-24}) в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с «быстрым метаболизмом». У гетерозиготных пациентов с быстрым метаболизмом вориконазола его AUC_{0-24} 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 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 конечный период полувыведения не позволяет прогнозировать кумуляцию или выведение вориконазола.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пол

В исследовании с многократным пероральным применением вориконазола C_{max} и AUC_{0-24} 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 в C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) не наблюдалось. В клинической программе коррекции дозы в зависимости от пола не проводилось. Профиль безопасности и концентрации в плазме крови у пациентов мужского и женского пола были схожими. Следовательно, коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

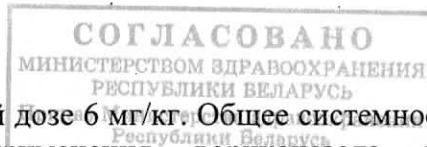
Пожилые пациенты

В исследовании с пероральным многократным применением вориконазола C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) были на 61 и 86% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий в C_{max} и AUC_{0-24} 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 от 12 до <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 более выраженная межиндивидуальная вариабельность. Сравнение фармакокинетических данных у детей и взрослых показало, что общее системное воздействие (AUC_{0-24}) у детей после внутривенного применения вориконазола в нагрузочной дозе 9 мг/кг было сопоставимо с таковым у взрослых пациентов после

2345Б-2021



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 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 низким весом 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 низким весом наблюдалась более низкая экспозиция вориконазола по сравнению со взрослыми. Вероятно, это обусловлено тем, что уровень метаболизма у данных участников был более близок к уровню метаболизма у детей, чем у взрослых. На основании популяционного фармакокинетического анализа подростки в возрасте 12-14 лет с весом менее 50 кг должны получать детские дозы препарата (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании с однократным пероральным приемом вориконазола (200 мг) у пациентов с нормальной функцией почек, а также у пациентов с легкой (клиренс креатинина 41-60 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина <20 мл/мин) почечной недостаточностью фармакокинетика вориконазола существенно не зависела от нарушения функции почек. Степень связывания вориконазола с белками плазмы крови была схожей у пациентов с различной степенью тяжести нарушения функции почек (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 (классы А и В по Чайлд-Пью) была на 233% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияло на связывание вориконазола с белками плазмы. При многократном пероральном применении вориконазола AUC_{ст} была сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью), 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 (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Результаты исследования токсичности вориконазола при многократном применении указывают на его гепатотоксичность. Как и у других противогрибковых препаратов, гепатотоксичность была аналогична той, что наблюдалась при применении вориконазола в терапевтических дозах у человека. У крыс, мышей и собак вориконазол также вызывал минимальные изменения в надпочечниках.

23 45 Б - 2021

СОГЛАСОВАНО

Традиционные исследования фармакологической безопасности, генотоксичности или канцерогенного потенциала, не выявили особой опасности для человека. В исследованиях репродуктивной токсичности было показано, что при системном воздействии вориконазола в дозах, сопоставимых с терапевтическими у человека, наблюдалось тератогенное действие у крыс и эмбриотоксическое 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 плода 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Повидон К-30

Магния стеарат

Лактоза моногидрат

Состав пленочной оболочки Опадрай II белый (85F): поливиниловый спирт, частично гидролизированный, макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк (E553b), титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну контурную упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

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



23 45 Б - 2021



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 8 ноября 2016 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11/2023.

Общая характеристика лекарственного препарата ВОРИКОНАЗОЛ, 50 мг и 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.