

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Сальвозол****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Сальвозол.**Международное непатентованное или группировочное наименование:** вориконазол.**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.**Состав**

Состав на 1 флакон

Действующее вещество: вориконазол 200 мг*Вспомогательное вещество:* бетадекса сульфобутилат натрия 3200 мг**Описание.** Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.**Код АТХ:** J02AC03.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

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

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

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

In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в

отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к противогрибковым средствам.

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

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

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

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

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

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

воздействию вориконазола при применении внутривенно в дозе 4 мг/кг. При внутривенном введении или приеме насыщающих доз вориконазола равновесная концентрация достигается в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних (но не в насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

Всасывание

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

Распределение

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

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

Метаболизм

Согласно данным исследований *in vitro*, вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15–20 % пациентов азиатского происхождения и у 3–5 % европеоидной и негроидной рас. Установлено, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC_t вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с высоким метаболизмом AUC_t вориконазола в среднем в два раза выше, 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 вносит вклад в клинический эффект вориконазола.

Выведение

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизменном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы вориконазола. После многократного приема вориконазола внутрь или внутривенного введения в моче

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

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

Фармакокинетика у пациентов особых групп

Пол

При многократном приеме вориконазола внутрь C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100 % и 91 % выше, чем у мужчин после приема вориконазола в виде таблеток или суспензии, соответственно. Необходимости в коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны.

Возраст

При многократном приеме вориконазола внутрь C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61 % и 86 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC_{0-24} у здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18–45 лет) нет. Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается.

Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Дети

У детей отмечается большая внутрииндивидуальная вариабельность, чем у взрослых. Сравнение детской и взрослой популяции показало, что предполагаемая AUC_{0-24} у детей после введения насыщающей дозы 9 мг/кг была сравнима с таковой у взрослых после введения насыщающей дозы 6 мг/кг. Предполагаемая общая концентрация у детей после введения поддерживающей дозы 4 мг/кг и 8 мг/кг два раза в сутки была также сравнима с таковой у взрослых после введения поддерживающей дозы 3 мг/кг и 4 мг/кг два раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в два раза выше, чем при приеме внутрь в дозе 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте, и в этом случае может быть показано внутривенное введение. Полученные данные свидетельствуют о более высокой элиминации вориконазола у детей по сравнению со взрослыми в связи с большим соотношением массы печени и массы тела.

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

Нарушение функции почек

Связывание с белками плазмы сходно у пациентов с различной степенью почечной недостаточности. У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (концентрация креатинина в сыворотке ≥ 220 мкмоль/л или 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества – бетадекса сульфобутилата натрия, входящего в состав лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови. Сведения о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют.

Показания к применению

Препарат Сальвозол применяется у взрослых и детей старше 2 лет по следующим показаниям:

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

Препарат Сальвозол применяется у взрослых и детей старше 12 лет по следующим показаниям:

- профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания

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

средствами»);

- одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы венетоклакса, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействию луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- детский возраст до 2 лет.

С осторожностью

- повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов;
- почечная и/или печеночная недостаточность тяжелой степени;
- проаритмические состояния: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. раздел «Особые указания»);
- применение у пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомagneмия и гипокальциемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет. В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Женщины репродуктивного возраста при применении вориконазола должны использовать надежные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения вориконазола грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) капельно. Вориконазол нельзя вводить внутримышечно или внутривенно болюсно (струйно)! Рекомендуемая скорость инфузии составляет 3 мг/кг в час, продолжительность инфузии 1–3 ч.

Перед началом и во время лечения вориконазолом необходимо корректировать электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. раздел «Побочное действие»).

Взрослые

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

В таблице 1 приведена подробная информация по режимам дозирования вориконазола.

Таблица 1. Дозирование вориконазола.

	Внутривенно	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Насыщающая доза – все показания (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)			
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов	3–4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные <i>Scedosporium</i> spp. и <i>Fusarium</i> spp. / другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	3–4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы для внутривенного введения

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза вориконазола для внутривенного введения может быть увеличена до 4 мг/кг каждые 12 ч. Если пациент не переносит вориконазол в высокой дозе, ее снижают до 3 мг/кг каждые 12 ч.

Длительность лечения

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

Профилактика грибковых инфекций у взрослых и детей

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

Применение у пациентов особых групп

Нарушение функции почек

У пациентов со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам вориконазол следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза внутривенного введения превышает потенциальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием вориконазола внутрь. Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. 4-х часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части дозы вориконазола и не требует ее коррекции. Бетадекса сульфобутилата натрия выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

Нарушение функции печени

При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ),

коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль показателей функции печени. Пациентам с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза.

Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия вориконазола.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы вориконазола у пожилых людей не требуется.

Дети

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

В таблице 2 приведена информация по режимам дозирования вориконазола у детей в возрасте старше 2 лет.

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

	Внутривенно	Внутрь
Насыщающая доза (первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 350 мг 2 раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения вориконазола, а возможность перорального приема вориконазола следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства.

Следует принимать во внимание, что терапевтическое воздействие вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.

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

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

Коррекция дозы у детей

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

шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор для инфузий готовят в два этапа.

Первый этап: содержимое флакона растворяют при помощи введения во флакон 19 мл воды для инъекций или 19 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. В результате получают концентрат объемом 20 мл, содержащий вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Для растворения рекомендуется использовать стандартный неавтоматический шприц, чтобы удостовериться в объеме извлеченного раствора. Не следует использовать раствор, если в процессе растворения растворитель не попадает во флакон под действием вакуума.

Флакон следует встряхивать до полного растворения препарата. Допустимо использование только прозрачного раствора; в случае образования крупных частиц раствор следует утилизировать. Восстановленный раствор (концентрат) представляет собой прозрачную и бесцветную жидкость.

Полученный концентрат можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С в том случае, если он был приготовлен в контролируемых асептических условиях.

Второй этап: полученный на первом этапе концентрат в необходимом объеме (см. таблицу 3) следует разбавить путем добавления к следующим совместимым растворам для инфузий для получения раствора, содержащего вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- раствор Рингера лактата;
- 5 % раствор декстрозы и раствор Рингера лактата;
- 5 % раствор декстрозы и 0,45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- 5 % раствор декстрозы и 0,15 % раствор калия хлорида;
- 0,45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида.

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше, неизвестна.

Таблица 3. Необходимые объемы концентрата вориконазола 10 мг/мл.

Масса тела (кг)	Объемы концентрата вориконазола (10 мг/мл), необходимые для приготовления:				
	Доза 3 мг/кг (число флаконов)	Доза 4 мг/кг (число флаконов)	Доза 6 мг/кг (число флаконов)	Доза 8 мг/кг (число флаконов)	Доза 9 мг/кг (число флаконов)

10	–	4,0 мл (1)	–	8,0 мл (1)	9,0 мл (1)
15	–	6,0 мл (1)	–	12,0 мл (1)	13,5 мл (1)
20	–	8,0 мл (1)	–	16,0 мл (1)	18,0 мл (1)
25	–	10,0 мл (1)	–	20,0 мл (1)	22,5 мл (2)
30	9,0 мл (1)	12,0 мл (1)	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	27,0 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14,0 мл (1)	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12,0 мл (1)	16,0 мл (1)	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	36,0 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18,0 мл (1)	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	40,5 мл (3)
50	15,0 мл (1)	20,0 мл (1)	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	45,0 мл (3)
55	16,5 мл (1)	22,0 мл (2)	33,0 мл (2)	44,0 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	36,0 мл (2)	48,0 мл (3)	54,0 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26,0 мл (2)	39,0 мл (2)	52,0 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	42,0 мл (3)	–	–
75	22,5 мл (2)	30,0 мл (2)	45,0 мл (3)	–	–
80	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	48,0 мл (3)	–	–
85	25,5 мл (2)	34,0 мл (2)	51,0 мл (3)	–	–
90	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	54,0 мл (3)	–	–
95	28,5 мл (2)	38,0 мл (2)	57,0 мл (3)	–	–
100	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	60,0 мл (3)	–	–

Готовый к применению раствор (0,5–5 мг/мл) можно хранить не более 3 ч при температуре не выше 30 °С. С микробиологической точки зрения препарат следует вводить немедленно.

Побочное действие

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

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались при применении вориконазола и возможно были связаны с лечением. Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонения от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности вориконазола от возраста, расы и пола не выявлено.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота

неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна – плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ*, или болезнь Боуэна).

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

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; *редко* – анафилактикоидные реакции.

Эндокринные нарушения: нечасто – недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; *редко* – гипертиреоз.

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

Психические расстройства: часто – галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, бессонница, агитация.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *часто* – тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм, синкопе; *нечасто* – отек головного мозга, энцефалопатия (по гипоксически-ишемическому типу или метаболическая), экстрапирамидные расстройства, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); *редко* – печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – нарушение со стороны органа зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, фотофобия, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия); *часто* – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза; *нечасто* – неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит; *редко* – атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: *нечасто* – вертиго, гипоакузия, шум в ушах.

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

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

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

Желудочно-кишечные нарушения: *очень часто* – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; *часто* – хейлит, диспепсия, запор; *нечасто* – дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень часто* – отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); *часто* – желтуха (в т.ч. холестатическая), гепатит; *нечасто* – печеночная недостаточность, холецистит, холелитиаз, увеличение печени.

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: *часто* – боль в спине; *нечасто* – артрит; *частота неизвестна* – периостит.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: *очень часто* – лихорадка; *часто* – астения, озноб, гриппоподобный синдром, отек лица (в том числе периорбитальный отек, отек губ); *нечасто* – реакция/воспаление в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в плазме крови; нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови.

Побочное действие при применении у детей

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

Передозировка

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

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

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, бетадекса сульфобутилат натрия – с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать удалению вориконазола и бетадекса сульфобутилата натрия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P450 – CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, – и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP 450), в частности, для веществ, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, так как вориконазол является сильным ингибитором CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу 4).

Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице 4.

Таблица 4. Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
<p>Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт».</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) [мощные индукторы изоферментов цитохрома P450]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.</p>	<p>Противопоказано</p>
<p>Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</p> <p>Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки*</p> <p>Одновременное применение эфавиренза в дозе 300 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки*</p>	<p>C_{max} эфавиренза ↑ 38 % AUC_{0-24} эфавиренза ↑ 44 % C_{max} вориконазола ↓ 61 % AUC_{0-24} вориконазола ↓ 77 %</p> <p>В сравнении с эфавирензом в дозе 600 мг 1 раз в сутки: C_{max} эфавиренза ↔ AUC_{0-24} эфавиренза ↑ 17 %.</p> <p>В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑ 23 % AUC_{0-24} вориконазола ↓ 7 %.</p>	<p>Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки или выше противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.</p>
<p>Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>

<p>дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводит к эрготизму.</p>	
<p>Луразидон [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие вориконазола с луразидоном не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Налоксегол [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Рифабутин [мощный индуктор изоферментов цитохрома P450] 300 мг 1 раз в сутки</p> <p>300 мг 1 раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p>C_{max} вориконазола ↓ 69 % AUC_t вориконазола ↓ 78 % C_{max} рифабутина ↑ 195 % AUC_t рифабутина ↑ 331 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: C_{max} вориконазол ↑ 104 % AUC_t вориконазол ↑ 87 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Рифампицин [мощный индуктор изоферментов цитохрома P450] 600 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} вориконазола ↓ 93 % AUC_t вориконазола ↓ 96 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Ритонавир (ингибитор протеазы) [мощный индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4] Высокие дозы (400 мг 2 раза в сутки)</p> <p>Низкие дозы (100 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p>C_{max} ритонавира и AUC_t ↔ C_{max} вориконазола ↓ 66 % AUC_t вориконазола ↓ 82 %</p> <p>C_{max} ритонавира ↓ 25 % AUC_t ритонавира ↓ 13 % C_{max} вориконазола ↓ 24 % AUC_t вориконазола ↓ 39 %</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше 2 раза в сутки противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их</p>

		совместного применения.
<p>Зверобой продырявленный [индуктор изофермента цитохрома P450; индуктор P-гликопротеина] 300 мг 3 раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} вориконазола ↓ 59 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Толваптан [субстрат изофермента CYP3A]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Венетоклак [субстрат CYP3A]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению вориконазола; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности.</p>
<p>Флуконазол [ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4] 200 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} вориконазола ↑ 57 % AUC_т вориконазола ↑ 79 % Изменения C_{max} и AUC_т флуконазола не установлены.</p>	<p>Подходящий режим дозирования и частоты применения вориконазола и флуконазола не установлен. В случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется мониторинг связанных с приемом вориконазола нежелательных реакций.</p>
<p>Фенитоин [субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор изоферментов цитохрома P450] 300 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} вориконазола ↓ 49 % AUC_т вориконазола ↓ 69 %</p>	<p>Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови.</p>
<p>300 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} фенитоина ↑ 67 %</p>	<p>Одновременное применение</p>

(одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*	AUC _т фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки: C _{max} вориконазола ↑ 34 % AUC _т вориконазола ↑ 39 %	возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки).
Летермовир [индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]	C _{max} вориконазола ↓ 39 % AUC ₀₋₁₂ вориконазола ↓ 44 % C ₁₂ вориконазола ↓ 51 %	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин [индуктор CYP450]	Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином.	Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола.
Лемборексант [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.	Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.
Глаздегиб [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы [субстраты изофермента CYP3A4] (например, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.
Антикоагулянты Варфарин [субстрат изофермента CYP2C9]	Максимальное повышение протромбинового времени примерно в 2 раза.	Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или других

<p>30 мг однократно и одновременно с вориконазолом в дозе 300 мг 2 раза в сутки</p> <p>Другие пероральные кумарины, включая, но не ограничиваясь, фенпрокумон, аценокумарол</p> <p><i>[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к увеличению протромбинового времени.</p>	<p>показателей свертывающей системы крови, доза антикоагулянтов должна быть соответствующим образом скорректирована.</p>
<p>Ивакафтор</p> <p><i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития нежелательных реакций.</p>	<p>Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.</p>
<p>Эзопиклон</p> <p><i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект.</p>	<p>Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.</p>
<p>Бензодиазепины</p> <p><i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p> <p>Мидазолам 0,05 мг/кг в/в однократная доза</p> <p>Мидазолам 7,5 мг однократная доза внутрь</p> <p>Другие бензодиазепины (например, триазолам, алпразолам)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} мидазолама ↑ в 3,7 раза.</p> <p>Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8 раза AUC_{0-∞} мидазолама ↑ в 10,3 раза.</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать концентрацию в плазме крови бензодиазепинов, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4 и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.</p>	<p>Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов.</p>
<p>Иммунодепрессанты</p> <p><i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p> <p>Сиролимус 2 мг однократно</p> <p>Эверолимус <i>[также субстрат P-gp]</i></p>	<p>В независимом опубликованном исследовании: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раза AUC_{0-∞} сиролимуса ↑ в 11 раз</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку</p>

<p>Циклоспорин (у пациентов в стабильном состоянии с пересадкой почки, проходящих хроническую терапию циклоспорином)</p> <p>Такролимус 0,1 мг/кг однократно</p>	<p>повышение концентраций эверолимуса.</p> <p>C_{max} цикроспорина ↑ 13 % AUC_{0-t} циклоспорина ↑ 70 %</p> <p>C_{max} такролимуса ↑ 117 % AUC_{0-t} такролимуса ↑ 221 %</p>	<p>плазменных ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>При назначении вориконазола пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови может сопровождаться нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию циклоспорина; при необходимости увеличить дозу.</u></p> <p>При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрации такролимуса в плазме крови и при необходимости увеличить его дозу.</p>
<p>Длительно действующие опиаты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Оксикодон 10 мг однократно</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: C_{max} оксикодона ↑ в 1,7 раза $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раза</p>	<p>Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый контроль состояния пациента на предмет развития</p>

<p>Метадон [субстрат изофермента CYP3A4] 32–100 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUC_{0-t} R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % C_{max} S-метадона ↑ 65 % AUC_{0-t} S-метадона ↑ 103 %</p>	<p>нежелательных реакций, связанных с опиатами. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, в том числе удлинение интервала QT. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.</p>
<p>Нестероидные противовоспалитель- ные препараты (НПВП) [субстраты изофермента CYP2C9] Ибупрофен 400 мг однократно Диклофенак 50 мг однократно</p>	<p>C_{max} S-ибупрофена ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 % C_{max} диклофенака ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %</p>	<p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться снижение дозы НПВП.</p>
<p>Омепразол [ингибитор изофер- мента CYP2C19; субстрат изофермен- тов CYP2C19 и CYP3A4] 40 мг 1 раз в сутки*</p>	<p>C_{max} омепразола ↑ 116 % AUC_{0-t} омепразола ↑ 280 % C_{max} вориконазола ↑ 15 % AUC_{0-t} вориконазола ↑ 41 % Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.</p>	<p>Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале введения вориконазола пациентам, уже получающим терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в 2 раза.</p>
<p>Пероральные контрацептивы* [субстраты изофер- мента CYP3A4; ингибиторы изофер- мента CYP2C19] Норэтистерон/ этинилэстрадиол 1 мг/0,35 мг 1 раз в сутки</p>	<p>C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36 % AUC_{0-t} этинилэстрадиола ↑ 61 % C_{max} норэтистерона ↑ 15 % AUC_{0-t} норэтистерона ↑ 53 % C_{max} вориконазола ↑ 14 % AUC_{0-t} вориконазола ↑ 46 %</p>	<p>Рекомендуется контролиро- вать состояние пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.</p>
<p>Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента CYP3A4] Алфентанил однократная доза 20 мкг/кг с одновре-</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз</p>	<p>Следует оценить возмож- ность снижения дозы алфен- танила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, сходных по структуре с алфентанилом и метаболизирующихся при участии изофермента</p>

<p>менным применением налоксона Фентанил однократная доза 5 мкг/кг</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} фентанила ↑ в 1,34 раза</p>	<p>СУР3А4 (например, суфентанил). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациентов для предупреждения угнетения функции дыхания или развития других нежелательных реакций, связанных с применением наркотических анальгетиков короткого действия.</p>
<p>Статины (например, ловастатин) [субстраты изофермента СУР3А4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4 и может приводить к рабдомиолизу.</p>	<p>Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом СУР3А4, следует оценить возможность снижения дозы статина.</p>
<p>Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид, глипизид, глибурид) [субстраты изофермента СУР2С9]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.</p>	<p>Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.</p>
<p>Алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин) [субстраты изофермента СУР3А4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность.</p>	<p>Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.</p>
<p>Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [субстраты и ингибиторы изофермента СУР3А4]</p>	<p>Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.</p>	<p>Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.</p>
<p>Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин, невирапин)* [субстраты изофермента СУР3А4; ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома Р450]</p>	<p>Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать</p>	<p>Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.</p>

	метаболизм вориконазола.	
Третиноин [субстрат изофермента 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 [неспецифический ингибитор изоферментов цитохрома P450; повышает pH желудочного сока] 400 мг 2 раза в сутки	C_{max} вориконазола ↑ 18 % AUC _t вориконазола ↑ 23 %	Не требуется коррекция дозы.
Дигоксин [субстрат P-гликопротеина] 0,25 мг 1 раз в сутки	C_{max} дигоксина ↔ AUC _t дигоксина ↔	Не требуется коррекция дозы.
Индинавир [ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4] 800 мг 3 раза в сутки	C_{max} индинавира ↔ AUC _t индинавира ↔ C_{max} вориконазола ↔ AUC _t вориконазола ↔	Не требуется коррекция дозы.
Антибиотики группы макролидов Эритромицин [ингибитор изофермента CYP3A4] 1 г 2 раза в сутки Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки	Воздействие вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно. C_{max} и AUC _t вориконазола ↔ C_{max} и AUC _t вориконазола ↔	Не требуется коррекция дозы.
Микофеноловая кислота [субстрат УДФ-глю- куронилтрансферазы] 1 г однократно	C_{max} микофеноловой кислоты ↔ AUC _t микофеноловой кислоты ↔	Не требуется коррекция дозы.
Кортикостероиды Преднизолон [субстрат изофермента CYP3A4] 60 мг однократно	C_{max} преднизолона ↑ 11 % AUC _{0-∞} преднизолона ↑ 34 %	Не требуется коррекция дозы. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры

		надпочечников как во время лечения, так после прекращения применения вориконазола (см. раздел «Особые указания»).
Ранитидин [повышает pH желудочного сока] 150 мг 2 раза в сутки	C_{max} и AUC_{0-t} вориконазола ↔	Не требуется коррекция дозы.

Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90 % доверительном интервале соотношения геометрических средних, которые могут быть: в диапазоне (↔), ниже (↓) или выше (↑) диапазона, составляющего 80–125 %.

Звездочка (*) означает двустороннее взаимодействие.

AUC_{0-t} , AUC_t и $AUC_{0-\infty}$ представляют собой площадь под кривой интервала дозирования, от времени 0 до времени с определяемым показателем, а также от времени 0 до бесконечности, соответственно.

Фармацевтическая несовместимость

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

Вориконазол нельзя вводить одновременно с препаратами крови или растворами электролитов высокой концентрации, даже если для инфузий используются разные катетеры. Инфузию вориконазола не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными средствами, включая препараты для парентерального питания. Однако вориконазол может вводиться одновременно с парентеральным питанием, а также с растворами электролитов невысокой концентрации через отдельные катетеры или отдельный вход многоканального катетера.

Вориконазол не следует смешивать с другими лекарственными средствами за исключением перечисленных в подразделе «Инструкция по приготовлению раствора для инфузий» (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые указания

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

К видам, наиболее часто вызывающим инфекции у человека, относятся *C. albicans*,

C. parapsilosis, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, при этом для всех них минимальная подавляющая концентрация (МПК) вориконазола обычно составляет менее 1 мг/мл. Однако *in vitro* активность вориконазола против грибов разных видов *Candida* не одинакова. В частности, МПК вориконазола для устойчивых к флуконазолу изолятов *C. glabrata* пропорционально выше, чем МПК для изолятов, чувствительных к флуконазолу. В связи с этим, грибки рода *Candida* следует во всех возможных случаях идентифицировать до уровня вида. При возможности определения чувствительности грибов к противогрибковым препаратам полученные значения МПК следует интерпретировать с использованием пороговых критериев.

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

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола может приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме, что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетания желудочков у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия, сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения. Вориконазол следует с осторожностью применять у пациентов со следующими потенциально проаритмическими состояниями:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

При исследовании на здоровых добровольцах влияния вориконазола на интервал QT на

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

Гепатотоксичность

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

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

Мониторинг функции печени

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

Зрительные нарушения

При лечении вориконазолом примерно у 21 % пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми: в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные

нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям.

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

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

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

Нежелательные явления со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получающих лечение вориконазолом, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией нефротоксическими лекарственными препаратами основного или сопутствующих заболеваний.

Мониторинг функции почек

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

Мониторинг функции поджелудочной железы

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

Нежелательные явления со стороны кожи

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

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

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

Так как во время терапии вориконазолом возможно развитие фотосенсибилизации, то во время лечения пациентам (в том числе и детям) рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и принимать защитные меры, такие как ношение одежды и применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Нежелательные явления со стороны надпочечников

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

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

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом CYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников также отмечался у пациентов, получающих вориконазол одновременно с кортикостероидами. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты должны быть проинформированы о том, что необходимо обращаться за немедленной медицинской помощью, если у них появляются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности коры надпочечников.

Длительное лечение

У пациентов с кожными реакциями фоточувствительности и дополнительными факторами

риска сообщается о развитии плоскоклеточного рака кожи и меланомы на фоне продолжительной терапии. При возникновении у пациента фототоксических реакций он должен быть проконсультирован соответствующими специалистами и направлен к дерматологу. Следует рассмотреть возможность отмены вориконазола. При продолжении терапии вориконазолом, несмотря на возникновение фототоксических поражений кожи, пациент должен регулярно проходить дерматологическое обследование с целью раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи. Если у пациента развиваются поражения кожи, связанные с предраковыми заболеваниями кожи, плоскоклеточным раком кожи или меланомой, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии вориконазолом.

Неинфекционный периостит

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

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения вориконазола у детей в возрасте до 2 лет не изучались. Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 2 лет и старше при постоянном контроле функции печени. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности «печеночных» ферментов по сравнению со взрослыми. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

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

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

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

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Следует предусмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических

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

Фенитоин (субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор изоферментов цитохрома P450)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. Следует избегать одновременной терапии вориконазолом и фенитоином, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Эфавиренз (индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

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

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Рифабутин (индуктор изоферментов цитохрома P450)

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

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

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

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4; субстрат P-гликопротеина)

Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол существенно увеличит концентрацию эверолимуса в плазме крови. В настоящее время нет достаточного количества данных, которые позволили бы дать рекомендации по коррекции режима дозирования в такой ситуации.

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к существенному увеличению C_{max} и AUC_t вориконазола. Подходящий режим дозирования и частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Реакции, связанные с введением

При внутривенном введении вориконазола могут наблюдаться связанные с инфузией реакции, в частности, «приливы» крови к коже лица и тошнота. Если эти симптомы выражены, то следует рассмотреть целесообразность прекращения лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Содержание натрия

Данный препарат содержит 9,6 ммоль (221,08 мг) натрия на флакон. Это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов, которые придерживаются диеты с пониженным содержанием натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Вориконазол может вызвать 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,

например, управление автомобилем или работа с механизмами. Пациенты, получающие терапию вортиконазолом, не должны управлять автомобилем в темное время суток.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг.

200 мг действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 30 мл, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и инструкция по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел.: (391) 204-14-77.

Выпускающий контроль качества

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/13.