ВОРИКОНАЗОЛ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-005993 Торговое наименование: Вориконазол Канон

Международное непатентованное наименование: вориконазол Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий Состав

8-1 флаконе содержится: ∂ействующее вещество: вориконазол – 200,0 мг; вспомогательные вещества: натриевая соль сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (СБЭЦД) –

Механизм действия

3200.0 мг

Пористая масса белого или почти белого цвета

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

**Код ATX**: [J02AC03]

Фармакологические свойства Фармакодинамика

Вориконазол - противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием грибкового цитохрома  $P_{450}$ , что является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14ст-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  $P_{\rm 450}$  грибков, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома  $P_{\rm 450}$  млекопитающих. Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в терапевтических исследованиях не выяв

лено и эта взаимосвязь в профилактических исследованиях не изучалась. Фармакодинамический и фармакокинетический анализ данных клинических исследований выяв 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 слектром противогрибкового действия: активен в отношении
Candida spp. (включая штаммы *C. кrusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* u C. albicans), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов Aspergillus spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium spp.* или Fusarium spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам. Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) вориконазола была продемонстриро-

вана при инфекциях, вызванных Aspergillus spp., включая А. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida spp., включая С. albicans, C. albicans, C. qarapsilosis и С. tropicalis, а также в отношении ограниченного чиспа штамимо С. dubliniensis, С. inconspicua и С. guilliermondii, Scedosporium spp., включая S. apiospermum, S. prolificans и Fusarium spp.

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, Exerorhilum rostratum, Exophalia spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces Iliacinus, Penicilifium spp., akriovaя P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis u Trichosporon spp., ekniovaя T. beigelii.
Продемонстрирована активность вориконазола in vitro в отношении кпинических штаммов Acremonium spp., Alternaria spp., Bipolaris spp., Cladophialophora spp., Histoplasma capsulatum. Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мп до 2 мкг/мп.
Выявлена также активность вориконазопа in vitro в отношении Curvularia spp. и Sporothrix spp., однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.

Фармакокинетика

Фармакокинетика Общая характеристика
Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной

вариабельностью Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повы

Фармакокинетика вориконазола является нелинеинои за счет насыщения его метаоолизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под кривой «концентрация-время» (АUС.). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению АUС, 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 внутры поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) воздействие соответствует воздействию вориконазола при внутривенном применении в дозе 4 мг/кг. При внутривенном введении или приеме внутрь 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 достигают насыщающих дозах, то происходит кумулиция вориконазола, а равновесные концентрации досгигают-ся к 6-му дни у большинства пациентов. Всасывание и распределение Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь: максимальная концентра-ция в плазме крови (С<sub>пах</sub>) достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96%. При повторном приеме с пищей с большим содержанием жиров С<sub>тах</sub> и АUС, снижа-ются на 34% и 24%, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от рН желудочного сока. Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на живичер одгорелением вориконазола в ткани. Саязывание с белекими плазмы, клови

указывает на активное распределение вориконазола в ткани. Связывание с белками плазмы крови . составляет 58 %. Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и определяется в спинномозго

Метаболизм

жидкости.

Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов СҮР2С19, СҮР2С9, СҮР3А4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент СҮР2С19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20% представителей азиатского происхождения и у 3-5 % представителей европео идной и негроидной рас. Установлено, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC, вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с высоким метаболизмом AUC, вориконазола в среднем в 2 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

ворихоназол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы препарата.
После многократного приема вориконазола внутры или внутривенного введения в моче обнаруживается около 83% и 80% дозы препарата, сотояетственно, большая часть (> 94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь и внутривенного введения. Период полувыведения (Т<sub>1,0</sub>) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в при приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме препарата внутры в дозе 200 кг. В соеди в приеме 200 кг.

мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина T<sub>1/2</sub> не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

<u>Фармакокинетика в особых группах</u> При многократном приеме вориконазола внутрь Стах и AUC, у здоровых молодых женщин были на 83% и 113% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Эначимых различий ста, и AUC, у здоровых ложилых мужчин и здоровых пожилых женщин (26 Бет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100 % и 91 % выше, чем у мужчин поспе

приема препарата в виде таблеток или суспензии, соответственно. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны. При многократном приеме вориконазола в виде таблеток внутрь С \_ и AUC\_ у здоровых пожилых муж чин ( $\geq$  65 лет) на 61 % и 86 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин Значмых различий С  $_{\max}$  и АUC, у здоровых пожилых женщин ( $\geq$  65 лет) и здоровых моло одых мужчин (18-45 лет) (18-45 лет) нет.

- пожилых и пожилых коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет Дети Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается. Необходимости . . У детей отмечается большая внутрииндивидуальная вариабельность, чем у взрослых. Сравнение дет

ской и взрослой популяций показало, что предполагаемая AUC, 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/ отим очения также дерениямо турованиямо турованиямо турованиямо в при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в два дваз 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 показате-

лю у взрослых пациентов. Тем не менее, отмечались меньшие значения концентрации вориконазола в OCTIVOD C UMOKOM MOCCOM TODO DO COODUCUIMO C плама в дови у межиторых подрогимо с инжили массии теля по сравнения с взрослении и овли отнике х значениям того же показателя у детей. Основываясь на популяционном фармакоминетическом анали-зе, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозу вориконазола,

реклимендиральную для привима у детем. Нарушение функции почек Связывание с белками плазмы сходно у больных с различной степенью почечной недостаточности У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (концентрация креатини-на в сыворотке ≥ 220 мкмоль/л или 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества – натриевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, входящего в состав лиофилизата для приготовления раствора для инфузии. Нарушение функции печени

о фармакоминетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) нет. Показания к применению Инвазивный аспергиллез. Кандидемия у пациентов без нейтропении Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая С. krusei).

Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови. Сведений

## Кандидоз пишевода. товлундоз інщевода. Тяжелые грийковые инфекции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp. Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к дру-

рекомендованную для приема у детей.

- гим лекарственным средствам.
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из групп высокого риска (реципиенты трансплантации гемопо-этических стволовых клеток, больные с рецидивом лейкоза). Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) груп-
- пы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Препарат Вориконазол Канон противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или
- любому другому компоненту препарата.
  Противопоказано одновременное применение препарата Вориконазол Канон и следующих препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): субстраты изофермента С

Стгэл-4 - Гергфенадин, астемизоп, цизаприд, пимозид, или хинидин, сиролимус, ридемпицин, каровма-зелин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; эфавирена в дозах 400 мг и выше один раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах); ритонавир в высоких дозах (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоиды спорыныя (эрготамин, дигидрозрготамин), являющиеся субстратами изофермента СУРЗАЧ; зверобой продырявленный (индуктор цитохома Р<sub>650</sub> и Р-гликопротеина). Препарат Вориконазол Канон противопоказан детям в возрасте младше 2 лет.

Повышенная чувствительность к другим препаратам - производным азолов Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердеч ной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. раздел «Особые указания»). Также следует соблюдать осторожность при применении препарата Вориконазол Канон у пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В исследованиях на животных установлено, что предоставлено токсическое действие на репро-дуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превыша ет возможный риск для плода. Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить. от возможным и мистомым для плодел. Выводения воримсказомых и грудныйм использов не изучалось, на вре применения препарата грудное вскармливание спедует прекратить. Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вориконазол Канон должны исполь вать надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы
Препарат Вориконазол Канон не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно). Скорость инфузии не должна превышать 3 мг/кг/ч в течение 1-3 ч.
Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. раздел «Побочное действие»)

Назначение препарата Вориконазол Канон следует начинать с внутривенного введения в рекомендуе-

мой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь, достигающую 96% (см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно переходить с внутри-венного на пероральное применение препарата без коррекции дозы. В таблице приведена подробная информация по дозированию препарата Вориконазол Канон:

Пациенты с

массой тела 40

Пациенты с

массой тела

кг и более менее 40 кг 6 мг/кі Насыщающая доза - все показания (первые 24 ч) каждые 12 ч ендуется

Внутривенно

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 больных	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч	
Инвазивный аспергиллез/ инфек- ции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp./ другие тяжелые инва- зивные грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч	
Кандидемия у пациентов без проявле-	3-4 мг/кг	200 мг	100 мг	
ний нейтропении	каждые 12 ч	каждые 12 ч	каждые 12 ч	
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч	

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вориконазол Канон мо ист быть увеличена до 4 мл/кг каждые 12 ч. Если пациент не переносит препарат в высокой дозе, нижают до 3 мл/кг каждые 12 ч.

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин.

Длительность лечения должна быть как можно короче в зависимости от клинического эффекта и ре Профилактика у взрослых и детей Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае

мато до го дном трождиты продолжения у до то дном посте правъздатация изовлю отлых в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против коханиа» (ТПХ). Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались. Режим дозирования с целью профилактики такой

Подбор дозы для внутривенного введения

же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах Нарушение функции почек У больных со средней или тяжелой степенью почечной недостаточностью (клире мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата натриевой соли сульфобутило вого эфира β-циклодекстрина. Таким больным препарат Вориконазол Канон следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза внутривенного введения превышает потен-циальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию креатини-

на и в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием вориконазола внутрь

4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части дозы вориконазола и не требует ее коррекции. Натриевая соль сульфобутилового эфира β-циклодекстрина выводится в ходе

гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин. Нарушение функции печени При остром повреждении печени, про и, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансами аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но ре-

вывыпывания распорождения (чт) на контроль показательей функции печени. Больным с легкими или среднетяжеными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандарт-ную насыщающую дозу препарата Вориконазол Канон, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Больным с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Вориконазол Канон следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возмож-ный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата. Пожилые пациенты

Корренции дозы у пожилых людей не требуется.

Применение у детей
Безопасность и эффективность вориконазола у детей младше 2 лет не установлены.

Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 2 до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 пет и 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 два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)		
Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения препарата, а возможность пероральног				

терапию рекомендуется начинать с внут ривенного введения препарата, а возможность перорального приема препарата Вориконазол Канон следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства.

Следует принимать во внимание, что воздействие препарата при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг. 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 нассой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) вориконазол дозируется так же, как для езрослых.

Коррекция дозы При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг

при пъеделевители илипитележно трего падрител. Доза вижет со ответ ресигата сведата илипителена с общени илипителени в в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг. В случае, если не переносит лечение, можно снизить дозу вориконазола с шагом 1 мг/мл (или 50 мг в случае, если не перенскил печение, можно снижи в дозу вориконазола с шатом 1 мл/мл (мли 30 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг). Инструкция по приготовлению раствора для инфузий Препарат Вориконазол Канон выпускается во флаконах для однократного применения. Содержимое флакона восстанавливают, растворяя в 19 мл воды для инъекции, и получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Если растворитель не поступает во

флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата (см. таблицу) прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. ниже) и получают раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл. Необходимые объемы концентрата препарата Вориконазол Канон 10 мг/мл: Масса тела Объемы концентрата препарата Вориконазол Канон (10 мг/мл), необходимые

(KF)	для приготовления:				
	Доза 3 мг/кг	Доза 4 мг/кг	Доза 6 мг/кг	Доза 8 мг/кг	Доза 9 мг/кг
	(число	(число	(число	(число	(число
	флаконов)	флаконов)	флаконов)	флаконов)	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)	-	-

Препарат Вориконазол Канон представляет собой стерильный лиофилизат без консерванта, предназначенный для однократного применения. С микробиологической точки зрения препарат спедует вводить немедленно. Восстановленный раствор (концентрат) можно хранить не более 24 ч при темпевосил в немодленно. Бесстанивыемым в разруктым при можно хранив не солос 24 ч тури теннир ратуре от 2, ор 8 °C в том случае, если он был приготовлен в контролируемых асептических условиях. Концентрат можно далее разводить следующими растворами: 0,9% раствор натрия хлорида для внутривенного введения; 

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше неизвестна Побочное действие

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

ВИЧ-инфицированные больные с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, пациенты без нейтропении с кандидемией или аспертиллезом, а также здоровые добровольцы). Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа таиоситее распроделеннями технела на пожена по под поставления вызывать вырушения со сторона органа зрания, отклонения от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отем, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено. Критерии оценки частоты: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01%; частота неизвестна - невозможно определить частоту на основании имеющихся данных.

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

Нарушения со стороны сосудов часто - артериальная гипотензия, флебит; ечасто - тромбофлебит.

vзловые аритмии.

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы часто – агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоци-топения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия;

нечасто – депрессия костного мозга, дейколения, лимфаденолатия, эозинофилия, синдром диссеми-

нированного внутрисосудистого свертывания Нарушения со стороны нервной системы очень часто - головная боль; частто – синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм; нечастто - отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, г нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия);

редко - печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре.

Роско - печеснома опцедалития, оницион типена-веруе.

Нарушения со стороны органа зрения

очень часто - нарушения со стороны органа зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное
зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мер-цательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидног отела и ксантопсия); часто - кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза;

нечасто - неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, диплопия, скле-

рит, блефарит атрофі ия зрительного нерва, помутнение р Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата

нечасто – вертиго, гипоакузия, шум в ушах. Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средо очень часто – угнетение дыхания; часто – отек легких, острый респираторный дистресс-синдром.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы часто - острая почечная недостаточность, гематурия; нечасто - некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

парушения со сипременном очень часто - сыпь; 
часто - эксфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема; 
токуровие фаторычий илизания клапивница. экзема, токсиче нечасто - синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпи-

дермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь; редко псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема; частот неизвестна - кожна по системной красной волчанки.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани часто - боль в спине; нечасто - артрит;

Нарушения со стороны эндокринной системы нечасто - недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; редко - гипертиреоз Нарушения метаболизма и питания

нень часто — периферические отеки; асто - гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследова Инфекции и инвазии

 часто – синусит, гастроэнтерит, гингивит;
 нечасто – псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит
 Общие расстройства и нарушения в месте введения очень часто - лихорадка:

часто - озимоб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта);

нечасто - реакция/воспаление на месте инъекции. Нарушения со стороны иммунной системы

настота неизвестна - периостит.

асто - аллергические реакции; ко - анафилактоидные реакции . Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

очень часто — отклонение от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глу-таминтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); часто - желтуха, холестатическая желтуха, гепатит; нечасто - печеночная недостаточность, холецистит, холелитиаз, увеличение печени

часто - повышение концентрации креатинина в крови;

Новообразования доброкачественные, элокачественные и неуточненные (включая кисты и стота неизвестна – плоскоклеточный рак кожи Исследования

почасно - почасно на педеста от неструблика и почасно на представа, участи на представа и часто - галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, бессоница, ажитация.

Передозировка

Лекарственное средство

енное при

в сутки и вориконазола 400 мг

300 мг эфавиренза один раз

два раза в сутки) \*

нечасто – удлинение интервала QT на электрокарди крови, повышение концентрации холестерина в крови Побочное действие при применении у детей Было установлено, что нежелательные эффекты 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 постмаркетинговых исследований выявлено развитие панкреатита у детей на

фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

ардиограмме, повышение концентрации мочевины в

Рекомендации при одновре-

Одновременное примене

возможно, если поддерживаю-

шая доза вориконазола будет

повышена до 400 мг два раза

в сутки, а доза эфавиренза

снижена до 300 мг один раз

в сутки. При отмене терапии вориконазолом начальная доза эфавиренза должна быть

восстановлена

Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматич Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин, натриевая соль сульфобутилового

эфира β-циклодекстрина - с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствоздрида р-циклоцекстрина - с клиренссом зо милин. В случает передохировки темодикализм может спосооство-вать выведению вориконазола и натривевой соли сульфобутилового эфира β-циклодекстрина из организма. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Ингибиторы или индукторы изоферментов цигохрома Ред (СҮР2С19, СҮР2С9 и СҮР3А4) могут вы-звать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови. Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома Ред - СҮР2С19, СҮР2С9 и СҮР3А4, - и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома Р

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

ментов цитохрома  $P_{_{450}}$ . Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице ниже: Взаимодействие: изменения

(механизм взаимодействия) фармакокинетических менном применении параметров (%) Астемизол, цизаприд, пимозид Противопоказано Взаимодействие не изучалось, хинидин и терфенадин однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных субстраты изофермента

лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QT и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт»

Карбамазепин и длительно	Взаимодействие не изучалось,	Противопоказано
действующие барбитураты	однако карбамазепин и	
(например, фенобарбитал,	длительно действующие	
мефобарбитал) [мощные	барбитураты, вероятно, могут	
индукторы цитохрома P <sub>450</sub> ]	значительно снижать плазмен-	
	ные концентрации вориконазола	
Эфавиренз (ненуклеозидный	С <sub>мах</sub> эфавиренза ↑ 38 %	Применение стандартных доз
ингибитор обратной транскрип-	АÜС <sub>,</sub> эфавиренза ↑ 44 %	вориконазола и эфавиренза в
тазы) [индуктор цитохрома	С <sub>мах</sub> вориконазола ↓ 61 %	дозе 400 мг один раз в сутки
P <sub>450</sub> ингибитор и субстрат	АÜС, вориконазола ↓ 77 %	противопоказанно
профермента СҮРЗА4]		
Одновременное применение		
эфавиренза в дозе 400 мг один		
раз в сутки и вориконазола в		

сравнении с эфавирензом

В сравнении с вориконазолом

600 мг один раз в сутки:

С эфавиренза ↔ АUС эфавиренза ↑ 17 %

200 мг два раза в сутки: С <sub>мах</sub> вориконазола ↑23 AUC<sub>т</sub> вориконазола ↓ 7

Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и диги- дроэрготамин) [субстраты изофермента СҮРЗА4]	Взаимодействие вориконазола с алкалоидами спорыным (эрготамином и дигидрозрготамином) не изучалось, однажо существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать	Противопоказано	Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г. два раза в сутки) [ингибитор тофермен-шаСҮРЗА4] Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	С <sub>так</sub> и АUС, вориконазола ↔ С <sub>так</sub> и АUС, вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Коррекция дозы не требуется
Рифабутин [мощный индуктор $\mu$ итохрома $P_{45}$ ] 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с	повышение концентрации данных препаратов в плазме крови и приводить к эрготизму.  С_вориконазола 1 69% АИС, вориконазола 1 78 % Соверина 1 195 % АИС, рифабутина † 195 % АИС, рифабутина † 331 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутти:	Противопоказано	Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат уридин-5 дифосфат-глюкуро-нитрансферазы] Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента СУРЗА4] Ранитидин (150 мг два раза в сутки) [повышает рН желудоч-	$\begin{array}{c} \mathbf{C}_{\max} \text{ микофеноловой кислоты} \\ \leftrightarrow \\ \mathbf{AUC}_{,} \text{ микофеноловой кислоты} \\ \leftrightarrow \\ \mathbf{C}_{\max} \text{ преднизолона} \uparrow 11 \% \\ \mathbf{AUC}_{0-} \text{ преднизолона} \uparrow 34 \% \\ \mathbf{C}_{\max} \text{ и AUC}_{,} \text{ вориконазола} \leftrightarrow \\ \end{array}$	Коррекция дозы не требуется  Коррекция дозы не требуется  Коррекция дозы не требуется
вориконазолом 400 мг два раза в сутки)* Рифампицин (600 мг один раз в сутки) [мощньй индуктор цитохрома $P_{450}$ ] Ритонавир (ингибитор протеаз) [мощный индуктор цитохрома $P_{450}$ ; ингибитор и субстрат изофермента СУР 3447.	С_вориконазола † 104 % AUC, вориконазола † 87 % С_вз вориконазола 1 93 % AUC, вориконазола 1 96 % С_вах работ 1 66 % AUC, вориконазола 1 66 % AUC, вориконазола 1 82 %	Противопоказано  Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано.	ского значения находится внутри (  ваминое воздействие. АUС,, AUC,, AUC,, а пощадь под введения препарата до видимой бесконечности, соответственно. Фармацевтическая несовместимой	(→), выше (↑) или ниже (↓) интерв кривой «концентрация-время» в концентрации в плазме крови, от стъ	период дозирования, от момента момента введения препарата до
Высокие дозы (400 мг два раза в сутки)  Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*  Зверобой продырявленный	С <sub>та</sub> ритонавира ↓ 25 % AUC, ритонавира ↓ 13 % СС вориконазола ↓ 24 % AUC, вориконазола ↓ 39 %	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. Противопоказано	боната неизвестна. Вориконазол нельзя вводить одно кой концентрации, даже если для и Инфузию вориконазола не следует средствами, включая препараты ди	ителя. Совместимость с другими овременно с препаратами крови из инфузий используются отдельные проводить через один катетер или ял парентерального питания (Амин ю с полным парентеральным пита	концентрациями натрия гидрокар- пи растворами электролитов высо- катетеры. канколю с другими лекарственными офузин 10% Плюс). Однако препа- нием и с растворами электролитов
[индуктор иштохрома Р <sub>450</sub> и Р - гликопротеина] 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг) Зверолимус [субстрат изофермента СУРЗА4 и	го исследования:	Одновременное применение не рекомендуется, так как	ленных в подразделе «Инструкция Особые указания Взятие материала для посева и целью выделения и идентификац можно начать до получения резул- результатов необходимо скоррект К видам, наиболее часто вызываем	п по приготовлению раствора для и других лабораторных исследова ии возбудителей следует произво- тьтатов лабораторных исследован ировать противогрибковую терапи ощим инфекции у человека, относ	ний (серология, гистопатология) с удить до начала лечения. Лечение ний. Однако после получения этих ю.
Р-гликопротеина]  Флуконазол	может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса. $C_{\text{max}}$ вориконазола $\uparrow$ 57 %	ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию зверолимуса в плазме крови. На данный мо- мент не имеется достаточной информации для рекомендации по коррекции режима дози- рования. Подходящий режим коррекции	вориконазола обычно составляет и Однако in vitro активность ворикон сти, МПК вориконазола для устой чем МПК для изолятов, чувствитег всех возможных случаях идентиф тельности грибов к противогрибко вать с использованием пороговых Выделены клинические штаммы и	менее 1 мг/мл. назола против грибов разных видо гичвых к флуконазолу изолятов С тыных к флуконазолу. В связи с эти ицировать до уровня вида. При в явым препаратам полученные знач критериев. иикроорганизмов, обладающие по	в Candida не одинакова. В частно- glabrata пропорционально выше, мм, грибки рода Candida спедует во озможности определения чувстви-
(200 мг один раз в сутки) [ингибитор изоферментов СҮР2С9, СҮР2С19 и СҮРЗА4]	АÚС, вориконазола ↑ 79 % Изменения С <sub>тах</sub> и АUС, флуконазола не установлены	дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазол применяется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.		офективность: известны случаи, ко коорганизмами, устойчивыми к дру- в в условиях <i>in vitro</i> и клинически горых включали в клинические ис ие оценивать чувствительность к зоны сердечно-сосудистой систем по с удлинением интервала QT на цания/грепетания желудочков у тя цания/грепетания желудочков у тя	огда вориконазол был эффективен угим азолам. Оценить корреляцию ми результатами лечения трудно, следования. Пограничные концен- тому препарату, не установлены. мы электрокардиограмме, что сопро- вжелобольных пациентов с множе-
Фенитоин [субстрат изо- фермента СҮР2С и мощный индуктор цитохрома Р <sub>450</sub> ] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки	С_вориконазола ↓ 49 % AÜC, вориконазола ↓ 69 %  С_в фенитоина ↑ 67 %	Следует избегать одновремен- ного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контрогировать плазменные концентрации фенитоина. Одновременное применение	емия и сопутствующая терапия, ко Вориконазол следует с осторожно мическими состояниями: - врожденное или приобретенное - кардиомиопатия, особенно в соче - синусовая брадикардия; - существующие аритмии с клинич	оторые могли способствовать разв стью применять у пациентов со сл удлинение интервала QT; етании с сердечной недостаточной нескими проявпениями; арственных препаратов, удлиняюц	итию данного осложнения. едующими потенциально проарит-
(одновременное применение с вориконазолом в дозе -100 мг два раза в сутки)*	АÜС, фенитоина † 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки. С <sub>тв</sub> вориконазола † 34 % AÜС, 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 два раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки).	Электролитные нарушения, напри димости, следует контролировать При исследовании на здоровых до менении однократных доз, превышлено, что ни у одного из испытуем от нормы. Также ни у одного из истычимого порога в 500 мсек. Гепатиотом стиность	мер, гипокалиемию, гипомагниеми и устранять до начала и во время обровольцах влияния вориконазог шающих обычную дневную дозу не ых не наблюдалось повышения и пытуемых не наблюдалось превыц	
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) [субстрат изофермента СУР2С9] Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол [субстраты изоферментов	Увеличение максимального протромбинового времени было приблизительно в два раза. Предполагается, что вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	Если больным, получающим препараты кумарина, назнача- ит вориконазол, необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.	чающих вориконазол, составляет мализуются как при продолжении прекращения терапии. При приме- сичности (желтуха, гепатит и печеі серьезными основными заболева Нежелательные явления со стороі леваниями, главным образом, этс	13,4 %. В большинстве случаев лечения без изменения дозы или нении вориконазола нечасто наблк ночноклеточная недостаточность, ниями. ны печени наблюдаются, в основн- хожчественными опухолями крови, цие реакции со стороны печени, вк	показатели функции печени нор- л после ее коррекции, так и после здались случаи тяжелой гепатоток- приводящая к смерти) у больных с юм, у больных с серьезными забо- У больных без каких-либо факто- лючая гепатит и желтуху. Наруше-
СҮР2С9 и СҮРЗА4] Бензодиазепины (например, мидазолам, триазолам, аппразолам) [субстраты изофермента СҮРЗА4]  Иммуносупрессанты [субстрата-	In vitro вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций бензодиазелинов, которые метаболизируются под действием изофермента СУРЗА4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.  Согласно данным независимо-	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.  Одновременное применение	Во время лечения вориконазолом взрослых. Клиническое ведение ти чени (в частности, определение ак ного раза в неделю в течение пере изменений со стороны биохимиче вания может быть уменьшена до показателей функции печени вори терапии согласно медицинской оц Зрительные нарушения При лечении вориконазолом прим-	аких пациентов должно включать гимености АСТ и АПТ) в начале ле- вого месяца терапии. В случае пре- ских показателей функции печени- одного раза в месяц. При выраж- коназол следует отменить, если то енке не оправдывает ее дальнейш- ерно у 21 % больных наблюдаетс:	в нарушение зрительного восприя-
ты изофермента СУРЗА4] Сиролимус (2 мг однократно) Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почик и находящихся в стабильном состоянии)	го исследования:  С <sub>те</sub> сиролимуса ↑ в 6,6 раз АИС <sub>те</sub> сиролимуса ↑ в 11 раз С <sub>те</sub> циклоспорина ↑ 13 % АИС, циклоспорина ↑ 70%	вориконазола и сиролимуса противопоказано. При назначении ворикона- зола больным, получающим  циклоспорин, рекомендуется  уменьшить дозу циклоспорина  вдвое и контролировать его  концентрацию в плазме крови.  Повышение концентрации  циклоспорина сопровожда- ется нефротоксичностью.  После отмены вориконазола  необходимо контролировать  концентрацию циклоспорина и  при необходимости увеличить.	преходящими и полностью обрати чение 60 мин. При повторном пр Зрительные нарушения обычно ле каким-либо отдаленным последсти Механизм развития эрительных нај ду волн на электроретинограмме (; при продолжении лечения в течени Длительная терапия воримсназолс не оказывала клинически значим тестов на остроту зрения, зритель По данным постмаркетинговых иссохраняющихся продолжительное зрительного нерва и отек диска з	мыми; в большинстве случаев он именении вориконазола отмечает ягко выражены, редко требуют пре виям. урушений неизвестен. Установлено, эРГ) у здоровых добровольцев. Да не 29 дней и полностью исчезали по м (в среднем в течение 169 дней) гот эффекта на эрительную функ ных полей, цветовосприятия к кон следований сообщается о развити время, в частности, возникновени ригельного нерва. Следует отмет!	у пациентов с паракокцидиоидозом цию, что подтвердили результаты трастной чувствительности, и случаев зрительных нарушений, е «пелены» перед глазами, неврит
Такролимус (0,1 мг/кг одно- кратно)	С <sub>тах</sub> такролимуса † 117 % AUC, такролимуса † 221 %	его дозу При назначении вориконазола больным, получающим такро- лимус, рекомендуется умень- шить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефотоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролироса и при необходимости увеличить	недостаточности, что, вероятно, б нефротоксичными лекарственным Мониторинг функции почек Больных следует наблюдать с цел ходимо проводить лабораторные сыворотке крови (см. раздел «Спо Мониторинг функции поджелудоч Взрослые и дети, имеющие факт	поны почек  -чающих вориконазол, отмечались  -нающих вориконазол, отмечались  -нающих вамано с терапией основного  -намания  -намания	реатита (недавняя химиотерапия, и обследование (определение ак-
Длительно действующие опиаты [субстраты изофермента СУРЗА4] Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным независимо-го исследования: С с в 1,7 раз AUC с оксикодона ↑ в 3,6 раз	его дозу. Следует оценить возможность синжения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом СҮРЗА4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль состояния пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реак-	ми основными заболеваниями, од шинстве случаев отмечалась легк Во время лечения вориконазолом таких как синдром Стивенса-Джон Если у пациента развиваются экс Так как во время терапии ворико чения больным (в том числе и де	новременно принимающих другие о или умеренно выраженная кожна- у пациентов наблюдались случаи сона. фолиативные кожные реакции, то то назолом возможно развитие фот тям) рекомендуется избегать возд име как ношение одежды и приме име как ношение одежды и приме	эксфолиативных кожных реакций, вориконазол следует отменить. эсенсибилизации, то во время ле- јействия прямых солнечных лучей нение солнцезащитных средств с
Метадон (32-100 мг один раз в сутки) [субстрат изофермента СҮРЗА4]	С <sub>тех</sub> R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % AUC, R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % С <sub>тех</sub> S-метадона ↑ 65 % AUC, S-метадона ↑ 103 %	ций связанных с опиатами. Повышение концентрации метадона в пламе крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится с нижение дозы метадона.	ствующими специалистами и нап вориконазола. При продолжении ти поражений кожи, пациент должен је него выявления и лечения предре- кожи, связанные с предраковыми то следует рассмотреть вопрос о г Неинфекционный периостити Имеются сообщения о случаях ра	очного рака кожи и меланомы на ототоксических реакций он должен реавлен к дерматологу. Следует   ерапии вориконазолом, несмотря и регулярно проходить дерматологи аковых заболеваний кожи. Если у заболеваниями кожи, плоскоклетс прекращении терапии вориконазог звития периостита у пациентов пс ом. Терапию вориконазолом следу от дототратие в приконазолом следу	фоне продолжительной терапии. быть проконсультирован соответ- рассмотреть возможность отмены на возникновение фототоксических ческое обследование с целью ран- пациента развиваются поражения учным раком кожи или меланомой, ном.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты изофермента СҮР2С9] Ибупрофен (400 мг однократно) Диклофенак (50 мг однократно) Омепразол (40 мг однок раз в сутки)* [ингибитор изофермента СҮР2С19; субстрат изофер-	СS-ибупрофена ↑ 20% AUC <sub>0</sub> _S-ибупрофена ↑ 100% С диклофенака ↑ 114 % AUC <sub>0</sub> _ диклофенака ↑ 78%  С омепразола ↑ 116 % AUC <sub>0</sub> _ омепразола ↑ 280 % С вориконазола ↑ 15% AUC_ вориконазола ↑ 41 %	Больных следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозу НПВП.  Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале приема вориконазоля у лациентов, уже	Эффективность и безопасность пу Вориконазол показан для примене функции печени. У детей наблю, ферментов по сравнению со взро возрасте от 2 до 12 лет может бы массы тела. В таких случаях показ реакций у детей выше. В связи ст клеточную карциному (ПКК), у дет фиолетового излучения. Детям с рекомендуется избегать солнца и:	ыния у детей в возрасте от 2 лет и далась более высокая частота ли слыми. Биодоступность ворикона ить сикжена за счет нарушения вс ано внутривенное введение ворик гей, что фототоксические поражен гей необходимо применять строги признаками фотостарения кожи, обследоваться у дерматолога даж	
ментов СҮР2С19 и СҮР3А4] Пероральные контрацептивы* [субстраты изофермента	Вориконазол также может утнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента СҮР2С19, что может приводить к повышению плазменных концентрации этих лекарственных средств.  Став этинилэстрадиола † 36 % AUC, этинилэстрадиола †61%	получающих терапию омепра- золом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза.  Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет	продолжительного действия, котор новременном применении с ворик тельных явлений, связанных с при с другими лекарственными средст	<ul> <li>алфентанила при его одноврем и тщательный мониторинг нежела:</li> <li>иков, включая более продолжитель льного действия (субстраты изоф- сть снижения дозы оксикодона и д- рые метаболизируются изоферме коназолом. Необходимо проводит менением наркотических анальгет вами»).</li> </ul>	енном введении с вориконазолом гельных явлений, связанных с при- ный мониторинг функции дыхания. эрмента СУРЗА4) пругих наркотических анальгетиков нтом СУРЗА4 (гидрокодон) при од- тщательный мониторинг нежела- иков (см. раздел «Взаимодействие
СУРЗА4; ингибиторы изофермента СУР2С19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки) Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента СУРЗА4] Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным	Сах норэтистерона ↑15% AUC, норэтистерона ↑ 53 % С вориконазола ↑ 14 % AUC, вориконазола ↑ 46 % Согласно данным независимого исследования:	развития нежелательных реак- ций, связанных сприменением пероральных контрацептивов и вориконазола.  Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркоти- ческих анальгетиков короткого действия, имеющих схожую	контроль концентрации фенитоина риконазола и фенитоина за исключ риск (см. раздел «Взаимодействие	фенитоина и вориконазола рекоме чением тех случаев, когда ожидае с другими лекарственными средс битор обратной транскриптазь СҮРЗА4) чения вориконазола и эфавиренз доза эфавиренза должна быть ск	ндуется осуществлять постоянный ть одновременного применения во- мая польза превышает возможный ствами»). и, индуктор цитохрома Р <sub>450</sub> инги- а дозу вориконазола следует уве-
применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	AUC <sub>0-∞</sub> алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: AUC <sub>0-∞</sub> фентанила ↑ в 1,34 раза	с алфентанилом химическую структуру и метаболизируе- мых изоферментом СУРЗА4 (например, суфентанила). Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для предствращения угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с приемом наркотических анальгетиков короткого действия, и при необходимости их гоза полжна бъть сыжкима	тельно снижает концентрацию вор Ритонавир (мощный индуктюр ци Применять одновременно ворико лишь в том случае, если ожидаем их совместного применения (см. у ственными средствами»). Зевролимус (субстрат изоферме Одновременное применение вори вориконазол значительно повыша имеется достаточной информации	имконазола в плазме крови. <i>Imoxpowa P <sub>450</sub> ингибитор и субст</i> назол и ритонавир в низких доза ная польза от приема вориконазог разделы «Противопоказания» и « <i>Imama CYP3A4 и Р-гликопротеина</i> ) иконазола и зверолимуса не реко нет концентрацию зверолимуса в пи и для рекомендации по коррекции и для рекомендации по коррекции	х (100 мг 2 раза в сутки) спедует на значительно превышает риск от Взаимодействие с другими лекар- мендуется, так как ожидается, что пазме крови. На данный момент не
Статины (например, ловастатин) [субстраты изофермента СҮРЗА4] Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид,	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазмен- ные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом СҮРЗА4 и мо- жет приводить к рабдомиолизу. Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вористь,	доза должна быть снижена. Следует оценить возможность снижения дозы статинов.  Необходимо тщательно контолиовать концентрацию	Метадон (субстрат изофермент Повышение концентрации метадон чая удлинение интервала QT. При внимательно следить за проявлени метадона может быть снижена (см. Флуконазол (ингибитор изоферменное применение вори значительному повышению С <sub>тах</sub> и ты приема вориконазола и флукон	ла СУРЗА4) і за плазме крови приводит к прояві п одновременном применении ворі мем нежелательных и токсических - раздел «Взаимодействие с другим ентов СУР2СЭ. СУР2СТЭ и СУРЗ/ коназола и флуконазола внутрь у АUС, вориконазола. Подходящий назола не установлен. В том случе назола не установлен. В том случе	пению токсических эффектов, вклю- иксиназола и метадона необходимо ффектов. При необходимости доза и лекарственными средствами»). 149) доровых добровольцев приводит к режим коррекции дозы и/или часто- ве, если вориконазол применяется ве, если вориконазол применяется
глипизид, глибенкламид) [субстраты изофермента СҮР2С9]  Алкалоиды барвинка (например, винкристин и винбластин) [субстраты профермента	однако, вероятно, ворико- назол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмо- чевины и являться причиной типогликемии. Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и выибластина) в плажме клови и.	контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.  Рекомендуется оценить целе- сообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.	поспе флуконазола, рекомендуетс ных с приемом вориконазола. Содержание натрия Каждый флакон препарата содерж парата у пациентов, которые прид Реакции, связанные с веедением При внутривенном веедении вори «приливы» крови к коже лица и тог бразность прекращения лечения (	зя проводить тщательный контрол кит 217,6 мг натрия, это необходии ерживаются диеты с пониженным коназола наблюдаются связанные шнота. Если эти симптомы выраж см. раздел «Побочное действие»)	ь нежелательных реакций, связан- ио учитывать при применении пре- содержанием натрия. с инфузией реакции, в частности, ены, то следует обсудить целесоо-
СҮРЗА4]  Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (например, саквинавир, випренавир и непфинавир)* (ингибиторы и субстраты изофермента СҮРЗА4]	винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибиторов протеазы ВИЧ: саквинавира, ампренавира и нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.	Влияние на способность управа Вориконазол может вызвать прехо лены» перед глазами, нарушение таких симптомов пациенты должны управления автомобилем или испо должны водить автомобиль по но- форма выпуска Лиофилизат для приготовления ко	лять транспортными средст зрящие и обратимые нарушения за усусиление зрительного восприяти ы избегать выполнения потенциаль ользования сложной техники. При нам. энцентрата для приготовления рас ного стекла 1-го гидролитического	зами, механизмами вния, включая возникновение «пе- у милли фотофобию. При наличии вно опасных действий, в частности, приеме вориконазола пациенты не твора для инфузий, 200 мг. класса вместимостью 30 мл, уку-
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы идтохрома $P_{sg}$ , и субстраты изофермента С YP3A4]	метаболизм вориконазола. Исследования іл иїто показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действи- ем ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На осно- вании полученных результатов исследования эффекта эфави- ренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.	торукцией по применению в пачку Условия хранения Лиофилизат - при температуре не Восстановленный раствор (концен Хранить в недоступном для детей Срок годности Лиофилизат - 2 года. Восстановленный раствор (концен Не применять по истечении срока Условия отпуска Отпускают по рецепту.	из картона. выше 25°C во вторичной упаковк тграт) - при температуре от 2 до 8 месте.  (трат) – не более 24 ч.	е (пачке картонной).
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [неспецифически ингибирует цитохром Р₄₅о повъшает урозень рН желу-дочного сока] Дигоксин (0.25 мг один раз в сут-	могут усиливать метаболизм вориконазола.   С $_{\rm ms}$ вориконазола $\uparrow$ 18 % AUC, вориконазола $\uparrow$ 23 %   С $_{\rm ms}$ Дигоксина $\leftrightarrow$	Коррекция дозы не требуется  Коррекция дозы не требуется	Юридическое лицо, на имя кото 3АО «Канонфарма продакшн», Ро 141100, Московская область, г. Щег Производитель ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия Московская обл., Серпуховский ра Информация об организациях, в ственного препарата.	ссия пково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: (49 ийон, пос. Оболенск, корп. 84, корп в которые могут быть направлен	95) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
ки) [субстрат Р-гликопротеина] Индинавир (800 мг три раза в сутки) [ингибитор и субстрат изофермента СҮРЗА4]	АÜС, дигоксина ↔  С_а индинавира ↔ AÜC, индинавира ↔ C_ вориконазола ↔ AÜC, вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется	ЗАО «Канонфарма продакшн», Ро 141100, Московская область, г. Щел Электронный адрес: safety@canon Получить дополнительные данны	лково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: (49 hpharma.ru ые о препарате, сообщить о неж 100-59-99 (бесплатная линия 24 час	95) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. елательных лекарственных реак- са) или на сайте www.canonpharma. ратов».