ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОРИКОНАЗОЛ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-№(008843)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Вориконазол Канон
Международное непатентованное или группировочное наименование: вориконазол
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав
Дозировка 50 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: вориконазол 50 мг;
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 30 мг, кроскармеллоза натрия 5,5 мг, магния стеарат 1 мг, маннитол 30 мг, целлюлоза микрокристаллическая 23,5 мг;
пленочная оболочка: опадрай II белый 4 мг, в том числе: макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 0,944 мг, поливиниловый спирт 1,876 мг, тальк 0,696 мг, титана диоксид 0,484 мг.
Дозировка 200 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: вориконазол 200 мг;
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 81 мг, кроскармеллоза натрия 18 мг, магния стеарат 3 мг, маннитол 83 мг, целлюлоза микрокристаллическая 65 мг;
пленочная оболочка: опадрай II белый 13 мг, в том числе: макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 3,068 мг, поливиниловый спирт 6,097 мг, тальк 2,262 мг, титана диоксид 1,573 мг.
Описание
Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.
Код АТХ: J02AC03
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованно через грибковый цитохром P_{450}, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14α-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_{450} грибков, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P_{450} млекопитающих.
Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в терапевтических исследованиях не выявлено и эта взаимосвязь в профилактических исследованиях не изучалась.
Фармакодинамический и фармакокинетический анализ данных клинических исследований выявил положительную связь между концентрацией вориконазола в плазме крови и отклонением от нормы биохимических показателей функции печени, а также зрительными нарушениями.
In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении Candida spp. (включая штаммы C. krusei, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы C. glabrata и C. albicans), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов Aspergillus spp., и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая Scedosporium spp., или Fusarium spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.
Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных Aspergillus spp., включая A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida spp., включая C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, а также в отношении ограниченного числа штаммов C. dubliniensis, C. inconspicua, C. guillermondii, 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, вызваны Alternaria spp., Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium spp., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp., включая P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis и 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
Общая характеристика
Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.
Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_t). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки 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 внутривенном применении в дозе 4 мг/кг. При приеме внутрь насыщающих доз вориконазола его концентрации в плазме крови приближаются к равновесным в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних (но не насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к шестому дню у большинства пациентов.
Всасывание и распределение
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 повторном приеме вориконазола с жирной пищей C_{max} и AUC_t снижаются на 34% и 24%, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока. Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет 58%. Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в спинномозговой жидкости.
Метаболизм
Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем, пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20% представителей азиатского происхождения и у 3-5% представителей европеоидной и негроидной рас.
Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 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 неизмененном виде почками выводится менее 2% от введенной дозы препарата. После многократного приема вориконазола внутрь или внутривенного введения в моче обнаруживается около 83% и 80% дозы препарата, соответственно. Большая часть (> 94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь и внутривенного введения. Период полувыведения ($T_{½}$) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{½}$ не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.
Фармакокинетика особых групп пациентов
Пол: при многократном приеме препарата внутрь C_{max} и AUC_t у здоровых молодых женщин были на 83% и 113%, соответственно, выше, чем у молодых здоровых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100% выше, чем у мужчин. Необходимости коррекции дозы в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме у мужчин и женщин сходны.
Возраст: при многократном приеме вориконазола внутрь в виде таблеток C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61% и 86%, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18-45 лет) нет.
Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.
Дети: предполагаемая общая концентрация вориконазола у детей при приеме внутрь поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимально 350 мг) два раза в сутки сопоставима с таковой у взрослых при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг два раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в два раза выше, чем при приеме внутрь в дозе 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте и в этом случае может быть показано внутривенное введение.
У большинства подростков концентрация вориконазола в плазме крови соответствует этому показателю у взрослых пациентов. Тем не менее, отмечались меньшие значения концентрации вориконазола в плазме крови у некоторых подростков с низкой массой тела по сравнению с взрослыми и были ближе к значениям того же показателя у детей. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозу вориконазола, рекомендованную для приема у детей.
Нарушение функции почек: при однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг пациентам с нормальной функцией почек и пациентам с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК <20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови примерно одинаково у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
Нарушение функции печени: после однократного приема внутрь в дозе 200 мг AUC_t вориконазола у пациентов с легкой или средней степенью тяжести цирроза печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) была на 233% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы. При многократном приеме препарата внутрь AUC_t вориконазола сопоставима у пациентов со средней степенью тяжести цирроза печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. Рекомендации по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и дозы».
Показания к применению
- Инвазивный аспергиллез.
- Кандидемия у пациентов без нейтропении.
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая C. krusei).
- Кандидоз пищевода.
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные Scedosporium spp и Fusarium spp.
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией из группы высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с рецидивом лейкоза).
- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания
- Препарат Вориконазол Канон противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата.
- Одновременное применение препарата Вориконазол Канон и следующих препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): субстраты изофермента CYP3A4 - терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин; сиролимус; рифампицин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал), рифабутин; эфавиренз 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 спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой продырявленный (индуктор цитохрома P_{450} и Р- гликопротеина).
- Препарат Вориконазол Канон противопоказан детям в возрасте младше 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью
Повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.
Препарат Вориконазол Канон следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Также следует соблюдать осторожность при применении препарата Вориконазол Канон у пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет. В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен.
Вориконазол не следует применять беременным женщинам за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает риск для плода.
Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.
Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вориконазол Канон должны использовать надежные методы контрацепции.
Способ применения и дозы
Внутрь, за 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды.
Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. также раздел «Побочное действие»).
Взрослые пациенты
Назначение вориконазола следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозы, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при пероральном приеме, достигающую 96% (см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата без коррекции дозы.
В таблице приведена подробная информация по дозированию 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 – все показания (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 час.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Инвазивный аспергиллез/инфекции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium 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	4 мг/кг каждые 12 ч.	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы для приема внутрь: при недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вориконазол Канон для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг каждые 12 ч до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.
Если пациент не переносит препарат в высокой дозе (300 мг каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг каждые 12 ч (для пациентов с массой тела менее 40 кг - до 100 мг каждые 12 ч).
Длительность лечения должна быть как можно короче в зависимости от клинического эффекта и результатов микологического исследования. Длительность лечения не должна превышать 180 дней.
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 и случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ).
Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались.
Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.
Нарушение функции почек
Коррекции дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется.
Нарушение функции печени
При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль за показателями 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) препарат Вориконазол Канон следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.
Пожилые пациенты
Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.
Применение у детей
Препарат в виде таблеток назначают детям в том случае, если ребенок может глотать таблетки.
Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг:

	Внутривенно	Внутрь
Насыщающая доза (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 вориконазола, 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 вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.
Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола у детей не изучались.
Рекомендации по применению вориконазола у детей даются на основании исследований его применения в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Биоэквивалентность вориконазола в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и таблеток при применении у детей не изучалась. Учитывая, что у детей замедлено прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт, вполне вероятно, что всасывание вориконазола при приеме внутрь будет иным, чем у взрослых. Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось.
У подростков (в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) вориконазол дозируется так же, как для взрослых.
Коррекция дозы: При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную дозу 350 мг). Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).
Побочное действие
Данные о безопасности вориконазола основаны на результатах исследования более чем 2000 человек (1655 пациентов, применяющих вориконазол в лечебных целях и 279 с профилактической целью), представленных гетерогенной популяцией (пациенты со злокачественными новообразованиями крови, ВИЧ-инфицированные пациенты с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, пациенты без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровые добровольцы).
Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.
Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:
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 экстрасистолия, желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия; *редко* – аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.
Нарушения со стороны сосудов
часто – артериальная гипотензия, флебит; *нечасто* – тромбофлебит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
часто – агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия; *нечасто* – депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
Нарушения со стороны нервной системы
очень часто – головная боль; *часто* – синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм; *нечасто* – отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); *редко* – печеночная энцефалопатия, синдром Гиенна-Барре.
Нарушения со стороны органа зрения
очень часто – нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия; *часто* – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза; *нечасто* – неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, склерит, диплопия, блефарит; *редко* – атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата
нечасто – вертиго, гипоакузия, шум в ушах.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
очень часто – угнетение дыхания; *часто* – отек легких, острый респираторный дистресс- синдром.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
очень часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; *часто* – хейлит, диспепсия, запор;
нечасто – дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
часто – острая почечная недостаточность, гематурия; *нечасто* – некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
очень часто – сыпь; *часто* – эксфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема; *нечасто* – синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиморфная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь; *редко* – псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема; *частота неизвестна* – кожная форма системной красной волчанки.
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани
часто – боль в спине; *нечасто* – артрит; *частота неизвестна* – периостит.
Нарушения со стороны эндокринной системы
нечасто – недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; *редко* – гипертиреоз.
Нарушения метаболизма и питания
очень часто – периферические отеки; *часто* – гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях).
Инфекции и инвазии
часто – синусит, гастроэнтерит, гингивит; *нечасто* – псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
очень часто – лихорадка; *часто* – озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта); *нечасто* – реакция/воспаление на месте инъекции.
Нарушения со стороны иммунной системы
нечасто – аллергические реакции; *редко* – анафилактоидные реакции.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы
очень часто – отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); *часто* – желтуха, холестатическая желтуха, гепатит; *нечасто* – холецистит, холелитиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность.
Психические расстройства
часто – галлюцинации, депрессия, тревога, бессонница, ажитация, спутанность сознания.
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)
частота неизвестна – плоскоклеточный рак кожи.
Исследования
часто – повышение концентрации креатинина в крови; *нечасто* – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.
Побочное действие при применении у детей: было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.
Передозировка
Известно о трех случаях случайной передозировки. Все упомянутые случаи произошли у детей, которым внутривенно была введена доза вориконазола, в пять раз превышающая рекомендованную.
Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут. Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.
Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P_{450} (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) могут вызвать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.
Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P_{450} - CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, - и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P_{450}.
Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице ниже:

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин и терфенадин [*субстраты профермента CYP3A4*]	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QT_c и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт»	Противопоказано
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенобарбитал, мефобарбитал) [*мощные индукторы цитохрома P_{450}*]	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола	Противопоказано
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [*индуктор цитохрома P_{450}; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4*] Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки *	C_{max} эфавиренза ↑ 38% $AUC_τ$ эфавиренза ↑ 44% C_{max} вориконазола ↓ 61% $AUC_τ$ вориконазола ↓ 77%	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки противопоказано.
Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки	В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: C_{max} эфавиренза ↔ $AUC_τ$ эфавиренза ↑ 17% В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑ 23% $AUC_τ$ вориконазола ↓ 7%	Одновременное применение возможно, если поддерживающая 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.
Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин) [*субстраты изофермента CYP3A4*]	Взаимодействие вориконазола с алкалоидами спорыньи (эрготамином и дигидроэрготамином) не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций данных препаратов в плазме крови и приводить к эрготизму.	Противопоказано
Рифабутин [*мощный индуктор цитохрома P_{450}*] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*	C_{max} вориконазола ↓ 69% $AUC_τ$ вориконазола ↓78% C_{max} рифабутина ↑ 195% $AUC_τ$ рифабутина ↑ 331% В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑ 104% $AUC_τ$ вориконазола ↑ 87%	Противопоказано
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) [*мощный индуктор цитохрома P_{450}*]	C_{max} вориконазола ↓ 93% $AUC_τ$ вориконазола ↓ 96%	Противопоказано

Ритонавир (ингибитор протеаз) [*мощный индуктор цитохрома P_{450}; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4*] Высокие дозы (400 мг два раза в сутки) Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	 C_{max} AUCτ ритонавира ↔ C_{max} вориконазола ↓ 66% AUC_{τ} вориконазола ↓ 82% C_{max} ритонавира ↓ 25% AUC_{τ} ритонавира ↓ 13% C_{max} вориконазола ↓ 24% AUC_{τ} вориконазола ↓ 39%	 Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано. 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.
Зверобой продырявленный [*индуктор цитохрома P_{450} и Р-гликопротеина*] 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 59%	Противопоказано
Эверолимус [*субстрат изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина*]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса.	Одновременное применение не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса в плазме крови. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по коррекции режима дозирования.
Флуконазол (200 мг один раз в сутки) [*ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4*]	C_{max} вориконазола ↑ 57% AUC_{τ} вориконазола ↑ 79% Изменения C_{max} и AUC_{τ} флуконазола не установлены	Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных приемом вориконазола.
Фенитоин [*субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P_{450}*] 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)*	 C_{max} вориконазола ↓ 49% AUC_{τ} вориконазола ↓ 69% C_{max} фенитоина ↑ 67% AUC_{τ} фенитоина ↑ 81% В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, C_{max} вориконазола ↑ 34% AUC_{τ} вориконазола ↑ 39%	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина. Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь два раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки).
Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) [*субстрат изоферметта CYP2C9*] Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол [*субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4*]	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 пациентам, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.
Бензодиазепины (например, мидазолам, триазолам, алпразолам) [*субстраты изофермента CYP3A4*]	*In vitro* вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.
Иммуносупрессанты [*субстраты изофермента CYP3A4*] Сиролимус (2 мг однократно) Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии)	 Согласно данным независимого исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз C_{max} циклоспорина ↑ 13% AUC_{τ} циклоспорина ↑ 70%	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано. При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	C_{max} такролимуса ↑ 117% AUC_{τ} такролимуса ↑ 221%	При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты [*субстраты изофермента CYP3A4*] Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования: C_{max} оксикодона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раз	Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль состояния пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.
Метадон (32-100 мг один раз в сутки) [субстрат изофермента CYP3A4]	C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31% AUC_{τ} R-метадона (активного метаболита) ↑ 47% C_{max} S-метадона ↑ 65% AUC_{τ} S-метадона ↑ 103%	Повышение концентрации метадона в плазме 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 снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [*субстраты изофермента CYP2C9*] Ибупрофен (400 мг однократно) Диклофенак (50 мг однократно)	 C_{max} S-ибупрофена ↑ 20% $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100% C_{max} диклофенака ↑ 114% $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78%	Пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозу НПВП.
Омепразол (40 мг один раз в сутки)* [*ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4*]	C_{max} омепразола ↑ 116% AUC_{τ} омепразола ↑ 280% C_{max} вориконазола ↑ 15% AUC_{τ} 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.	Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в два раза.
Пероральные контрацептивы* [субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки)	C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36% AUC_{τ} этинилэстрадиола ↑ 61% C_{max} норэтистерона ↑ 15% AUC_{τ} норэтистерона ↑ 53% C_{max} вориконазола ↑ 14% AUC_{τ} вориконазола ↑ 46%	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.
Наркотические анальгетики короткого действия [*субстраты изофермента CYP3A4*] Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	 Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза	Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для предотвращения угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с приемом наркотических анальгетиков короткого действия, и при необходимости их доза должна быть снижена.
Статины (например, ловастатин) [*субстраты изофермента CYP3A4*]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.	Следует оценить возможность снижения дозы статинов.
Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид, глипизид, глибенкламид) [*субстраты изофермента CYP2C9*]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.
Алкалоиды барвинка (например, винкристин и винбластин) [*субстраты изофермента CYP3A4*]	Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [*ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4*]	Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ: саквинавира, ампренавира и нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин, невирапин)* [*ингибиторы или индукторы цитохрома P_{450} и субстраты изофермента CYP3A4*]	Исследования *in vitro* показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [*неспецифически ингибирует цитохром P_{450} и повышает уровень pH желудочного сока*]	C_{max} вориконазола ↑ 18% AUC_{τ} вориконазола ↑ 23%	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) [*субстрат Р-гликопротеина*]	C_{max} дигоксина ↔ AUC_{τ} дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется
Индинавир (800 мг три раза в сутки) [*ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4*]	C_{max} индинавира ↔ AUC_{τ} индинавира ↔ C_{max} вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) [*ингибитор изофермента CYP3A4*] Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	C_{max} вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔ C_{max} вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Коррекции дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [*субстрат уридин-5 - дифосфат-глюкуронилтрансферазы*]	C_{max} микофеноловой кислоты ↔ AUC_{τ} микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется
Преднизолон (60 мг од- нократно) [*субстрат изофермента CYP3A4*]	C_{max} преднизолона ↑ 11% AUC_{τ} преднизолона ↑ 34%	Коррекции дозы не требуется
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) [*повышает pH желудочного сока*]	C_{max} вориконазола ↔ AUC_{τ} вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется

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

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

Особые указания

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

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

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

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

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

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

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

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

Гепатотоксичность.

Частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, получающих вориконазол, составляет 13,4%. В большинстве случаев показатели функции печени нормализуются как при продолжении лечения без изменения дозы или после ее коррекции, так и после прекращения терапии. При применении вориконазола нечасто наблюдались случаи тяжелой гепатотоксичности (желтуха, гепатит и 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 как у детей, так и у взрослых. Клиническое ведение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение активности АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и не реже одного раза в неделю в течение первого месяца терапии. В случае продолжения лечения при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота лабораторного обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц. При выраженном повышении биохимических показателей функции печени вориконазол следует отменить, если только соотношение пользы и риска терапии согласно медицинской оценке не оправдывает ее дальнейшее применение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Зрительные нарушения.

При лечении вориконазолом примерно у 21% пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 минут. 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 постмаркетинговых исследований сообщается о развитии случаев зрительных нарушений, сохраняющихся продолжительное время, в частности, возникновение «пелены» перед глазами, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва. Следует отметить, что данные нарушения развиваются чаще всего у тяжелобольных пациентов и/или получающих сопутствующую терапию, которая может вызывать подобные нежелательные явления.

Нежелательные явления со стороны почек.

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

Мониторинг функции почек.

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

Мониторинг функции поджелудочной железы.

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

Нежелательные явления со стороны кожи.

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

Во время лечения вориконазолом у пациентов наблюдались редкие случаи эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона. Если у пациента развиваются эксфолиативные 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).

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.

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

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

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4).

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

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4).

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

Фенитоин (мощный индуктор цитохрома P_{450} и субстрат изофермента CYP2C9).

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. По возможности следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, индуктор цитохрома P_{450} 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»).

Рифабутин

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

Ритонавир (мощный индуктор цитохрома P_{450} ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

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

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина)

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

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

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

Флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 200 мг.

Дозировка 50 мг: по 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 200 мг: по 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация
ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru
Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: +7 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

Российская Федерация
ЗАО «Канонфарма продакшн»
Производство готовой лекарственной формы:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16
Первичная упаковка:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16
Вторичная (потребительская) упаковка:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16
Выпускающий контроль качества:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.
Тел.: +7 (495) 797-99-54.
www.canonpharma.ru