ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВОРИТАБ® – 50

(VORITAB® – 50)

ВОРИТАБ® – 200

(VORITAB® – 200)

Склад:

діюча речовина: voriconazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 200 мг вориконазолу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, калію полакрилін, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору (для 50 мг); продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до слабо жовтого кольору, з рискою для поділу з одного боку. Допускається мармуровість (для 200 мг).

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Вориконазол є триазольною протигрибковою речовиною. Первинний механізм дії полягає у пригніченні реакції деметилювання 14α-ланостеролу, опосередкованої грибковим цитохромом P450, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу. Кумуляція 14α-метил-стеролу корелює з подальшою втратою ергостеролу мембранами грибкових клітин та може відповідати за протигрибкову активність вориконазолу. Було продемонстровано, що вориконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому P450, ніж до ферментних систем цитохрому P450 у різних ссавців.

Фармакокінетика/фармакодинаміка. У ході 10 терапевтичних досліджень медіана для середніх та максимальних концентрацій у плазмі крові кожного окремого пацієнта становила 2425 нг/мл (інтерквартильний діапазон 1193–4380 нг/мл) та 3742 нг/мл (інтерквартильний розмах 2027–6302 нг/мл) відповідно. Позитивний зв'язок між середніми, максимальними чи мінімальними плазмовими концентраціями вориконазолу та ефективністю не був встановлений у ході терапевтичних досліджень та такий зв'язок не був продемонстрований у дослідженнях профілактики.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз інформації з клінічних досліджень ідентифікував позитивний зв'язок між плазмовими концентраціями вориконазолу та відхиленнями у результатах печінкових проб і порушеннями з боку органів зору. Коригування дози не було встановлено у дослідженнях профілактики.

Клінічна ефективність та безпека. Вориконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність проти широкого спектра видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу вид *C. krusei* та резистентні штами *C. glabrata* і *C. albicans*) та фунгіцидну активність проти всіх досліджених видів *Aspergillus*. Крім того, вориконазол *in vitro* демонструє фунгіцидну активність проти нових патогенних грибків, включаючи такі види як *Scedosporium* або *Fusarium,* чутливість яких до існуючих протигрибкових засобів є обмеженою.

Клінічна ефективність (що визначається як часткова або повна відповідь) вориконазолу була продемонстрована для різних видів *Aspergillus,* включаючи *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans,* різних видів *Candida,* включаючи *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* та *C. tropicalis,* обмеженої кількості штамів видів *C. dubliniensis, C. inconspicua* та *C. guilliermondii*, різних видів *Scedosporium*, включаючи *S. apiospermum, S. prolificans,* та різних видів *Fusarium*.

Інші грибкові інфекції, проти яких ефективний вориконазол (часто як з частковою, так і з повною відповіддю), включають окремі інфекції, спричинені різними видами *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus*, різними видами *Cladosporium, Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus*, різними видами *Penicillium*, включаючи *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis,* та різними видами *Trichosporon,* включаючи інфекції, спричинені *T. beigelii*.

In vitro активність проти клінічних штамів спостерігалася для різних видів *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris, Cladophialophora, Histoplasma capsulatum,* при цьому інгібування більшості штамів відбувалося при концентраціях вориконазолу 0,05–2 мкг/мл.

Продемонстровано *in vitro* активність препарату проти різних видів *Curvularia* та різних видів *Sporothrix*, але клінічна значущість цієї активності ще не з'ясована.

Контрольні точки. Перед тим як розпочати терапію, необхідно отримати зразки грибкової культури та провести інші належні лабораторні дослідження (серологічні, гістопатологічні) для

виділення та ідентифікації патогенних мікроорганізмів, які є причиною інфекції. Терапію можна розпочати до того, як стануть відомі результати культуральних та лабораторних досліджень; однак, як тільки результати цих досліджень стануть доступними, слід відповідно скоригувати етіотропну терапію.

Види, що найчастіше спричиняють інфекційні захворювання у людини, включають *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* та *C. krusei*, причому для всіх цих видів мінімальна інгібуюча концентрація (MIK) вориконазолу становить менше ніж 1 мг/л.

Однак *in vitro* активність вориконазолу проти різних видів *Candida* не є однаковою. Зокрема, для *C. glabrata* MIK вориконазолу для резистентних до флуконазолу штамів пропорційно вища, ніж для штамів, чутливих до флуконазолу. Таким чином, слід докласти усіх можливих зусиль для ідентифікації *Candida* до рівня виду. Якщо доступні результати тестування чутливості збудників до протигрибкових препаратів, дані про MIK можуть бути інтерпретовані з використанням критеріїв меж чутливості, встановлених Європейським комітетом з питань тестування чутливості збудників до антимікробних засобів (EUCAST).

Таблиця 1.

Межі чутливості EUCAST.

Види *Candida*	*Межові значення MIC (мг/л)*	
	≤ S (чутливий)	*> R (резистентний)*
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Доказові дані недостатні	
Candida krusei	Доказові дані недостатні	
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Доказові дані недостатні	
Non-species related breakpoints for *Candida*[3]	Доказові дані недостатні	
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Доказові дані недостатні[5]	
Aspergillus niger	Доказові дані недостатні[5]	
Aspergillus terreus	Доказові дані недостатні[5]	
Non-species related breakpoints[6]	Доказові дані недостатні[5]	

[1] Штами зі значеннями MIC вище межі чутливості/проміжної (S/I) є рідкісними або ще не повідомляються. Тести на ідентифікацію та протигрибкову чутливість будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і якщо результат підтвердиться, ізолят відправити до референтної лабораторії. Поки немає доказів щодо клінічної відповіді на підтверджені ізоляти з MIK вище поточної межі резистентності, їх слід повідомляти як резистентні. Клінічна відповідь у 76% була досягнута при інфекціях, спричинених переліченими нижче видами, коли MIC були нижчими або дорівнювали епідеміологічним порогам. Тому популяції дикого типу *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* і *C. tropicalis* вважаються сприйнятливими.
[2] Епідеміологічні порогові значення (ECOFF) для цих видів загалом вищі, ніж для *C. albicans.*
[3] Граничні значення, не пов'язані з видами, були визначені в основному на основі даних ФК/ФД і не залежать від розподілу MIK конкретних видів *Candida*. Вони призначені лише для організмів, які не мають певних контрольних точок.
[4] Область технічної невизначеності (ATU) становить 2. Повідомте як R із таким коментарем: «У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекцій) вориконазол можна використовувати за умови забезпечення достатнього впливу».
[5] Коефіцієнти ECOFF для цих видів зазвичай у два рази вищі, ніж для *A. fumigatus.*
[6] Граничні точки, не пов'язані з видами, не визначено.

Клінічний досвід застосування. У рамках даного розділу сприятливий результат застосування препарату визначено як повна або часткова відповідь.

Інфекції, спричинені Aspergillus, – ефективність у пацієнтів з аспергільозом з несприятливим прогнозом. Вориконазол проявляє *in vitro* фунгіцидну активність проти різних видів *Aspergillus*. Ефективність вориконазолу та його переваги для виживання пацієнтів порівняно зі стандартним препаратом амфотерицин В як терапії першої лінії гострого інвазивного аспергільозу були продемонстровані у відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні з участю 277 пацієнтів з порушенням імунітету, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Вориконазол вводили внутрішньовенно із навантажувальною дозою 6 мг/кг кожні 12 годин протягом перших 24 годин, після чого застосовували підтримуючу дозу 4 мг/кг кожні 12 годин протягом 7 днів. Шлях введення міг бути змінений на пероральне застосування дози 200 мг кожні 12 годин. Медіана тривалості терапії вориконазолом внутрішньовенно становила 10 днів (2–85 днів). Після терапії внутрішньовенно медіана тривалості застосування вориконазолу перорально становила 76 днів (2–232 дні). Задовільна загальна відповідь (повне або часткове зникнення всіх асоційованих симптомів та рентгенографічних/бронхоскопічних змін, що були наявні до початку лікування) спостерігалася у 53 % пацієнтів, які застосовували вориконазол, порівняно з 31 % пацієнтів, які застосовували препарат порівняння. Виживаність пацієнтів за 84-денний період на тлі застосування вориконазолу була статистично значущо вищою, ніж на тлі застосування препарату порівняння, та було продемонстровано клінічно і статистично значущі переваги вориконазолу як щодо тривалості періоду часу до настання летального наслідку, так і щодо тривалості періоду часу до відміни препарату через його токсичність. Це дослідження підтвердило результати попереднього проспективного дослідження, в рамках якого було одержано позитивний результат застосування препарату пацієнтам із факторами ризику несприятливого прогнозу, включаючи реакцію «трансплантат проти хазяїна» та особливо – церебральні інфекції (зазвичай асоційовані зі 100 % летальністю). У цих дослідженнях препарат вивчали при лікуванні аспергільозу придаткових пазух носа, церебрального, легеневого та дисемінованого аспергільозу у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку та паренхіматозних органів, у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, злоякісними пухлинами та СНІДом.

Кандидемія у пацієнтів без нейтропенії. Ефективність вориконазолу порівняно зі схемою лікування амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу як терапії першої лінії кандидемії була продемонстрована у ході відкритого порівняльного дослідження. У дослідженні взяли участь 370 пацієнтів без нейтропенії (віком від 12 років) з документально підтвердженою кандидемією, з яких 248 одержували терапію вориконазолом. 9 пацієнтів групи застосування вориконазолу та 5 пацієнтів групи застосування амфотерицину В із подальшим призначенням флуконазолу також мали мікологічно підтверджені інфекції глибоких тканин. Пацієнтів з нирковою недостатністю не включали у дослідження. Медіана тривалості лікування в обох досліджуваних групах становила 15 діб. За результатами первинного аналізу сприятливу відповідь на лікування згідно з оцінкою Комітету з контролю даних сліпого дослідження було визначено як зникнення/зменшення всіх клінічних ознак та симптомів інфекції разом з ерадикацією *Candida* з крові та інфікованих ділянок глибоких тканин через 12 тижнів після завершення терапії. Результат для пацієнтів, які не оцінювалися через 12 тижнів після завершення терапії, розглядався як несприятливий. За результатами цього аналізу сприятливий результат лікування спостерігався у 41 % пацієнтів в обох групах терапії.

У рамках вторинного аналізу, в якому були використані оцінки Комітету з контролю даних дослідження на момент останньої точки часу, що може бути оцінена (завершення терапії або через 2, 6 чи 12 тижнів після завершення терапії), частота сприятливої відповіді на терапію вориконазолом та амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу становила 65 % та 71 % відповідно. Частота сприятливого результату лікування за оцінкою дослідників у кожній із цих точок часу, що можуть бути оціненими, наведена в таблиці 2.

Таблиця 2.

Точка часу	*Вориконазол (N=248)*	*Амфотерицин В → флуконазол (N=122)*
Завершення терапії	178 (72 %)	88 (72 %)
2 тижні після завершення терапії	125 (50 %)	62 (51 %)
6 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	55 (45 %)
12 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	51 (42 %)

Тяжкі рефрактерні інфекції, спричинені видами Candida. У клінічному дослідженні взяли участь 55 пацієнтів з тяжкими рефрактерними системними інфекціями, спричиненими видами *Candida* (включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивного кандидозу), у яких попередня протигрибкова терапія, зокрема флуконазолом, була неефективною. Сприятлива відповідь на лікування вориконазолом спостерігалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова відповідь). У пацієнтів, інфікованих резистентними до флуконазолу штамами, що не належали до виду *Candida albicans*, сприятливий результат лікування вориконазолом спостерігався у 3 із 3 пацієнтів, інфікованих *C. krusei* (у всіх – повна відповідь) та у 6 з 8 пацієнтів, інфікованих *C. glabrata* (у 5 – повна відповідь, у 1 – часткова відповідь). Дані щодо клінічної ефективності підтверджувалися обмеженими даними з визначення чутливості збудників до препарату.

Інфекції, спричинені різними видами Scedosporium та Fusarium. Була продемонстрована ефективність вориконазолу проти таких рідкісних патогенних грибків:

– види *Scedosporium*: сприятлива відповідь на терапію вориконазолом спостерігалася у 16 з 28 пацієнтів, інфікованих *S. apiospermum* (у 6 пацієнтів – повна відповідь, у 10 – часткова), та у 2 з 7 пацієнтів, інфікованих *S. prolificans* (у обох – часткова відповідь). Крім того, сприятлива відповідь спостерігалася у 1 з 3 пацієнтів, інфікованих більш ніж одним патогенним організмом, включаючи різні види *Scedosporium*;

– види *Fusarium*: у 7 з 17 пацієнтів терапія вориконазолом була успішною (3 повних, 4 часткових відповіді). У 3 із 7 пацієнтів спостерігалося інфекційне захворювання очей, у 1 – інфекційне захворювання придаткових пазух носа та 3 пацієнти мали дисеміноване інфекційне захворювання. Ще 4 пацієнти з фузаріозом були інфіковані декількома збудниками; у 2 із цих пацієнтів спостерігався сприятливий результат лікування.

У більшості пацієнтів, які застосовували вориконазол для лікування вказаних вище рідкісних інфекційних захворювань, спостерігалася непереносимість або резистентність до протигрибкових засобів, що застосовувалися раніше.

Первинна профілактика інвазивних грибкових інфекцій – ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Вориконазол порівнювали з ітраконазолом у якості засобу первинної профілактики у відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні у дорослих і підлітків, що є реципієнтами алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Успіх був визначений як можливість проводити профілактику досліджуваним препаратом протягом 100 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (безперервно протягом > 14 днів) і виживання без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції протягом 180 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. До модифікованої групи «вибірка пацієнтів, яким було призначено лікування» (ITT-група) увійшли 465 реципієнтів алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, з яких 45 % пацієнтів мали гострий мієлоїдний лейкоз. Кондиціонування було призначено 58 % усіх пацієнтів. Профілактика з використанням досліджуваного препарату розпочиналась одразу після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин: 224 пацієнти отримували вориконазол і 241 пацієнт отримував ітраконазол. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ITT-групі становила 96 днів для вориконазолу і 68 днів для ітраконазолу.

Коефіцієнти ефективності та інші вторинні критерії оцінки ефективності представлені в таблиці нижче.

Критерії ефективності	*Вориконазол N=224*	*Ітраконазол N=241*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*	*P-значення*
Ефективність на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Ефективність на день 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Тривалість профілактики досліджуваним препаратом щонайменше 100 днів	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Коефіцієнт виживання до дня 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (–6,6 %, 7,4 %)	0,9107

Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	–0,7 % (–3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	–0,8 % (–2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції у період застосування досліджуваного препарату	0	3 (1,2 %)	–1,2 % (–2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Різниця у співвідношеннях, значення 95 % ДІ та Р-значення, отримані після поправки на рандомізацію.

Показники виникнення інвазивної грибкової інфекції до дня 180 і первинний критерій ефективності дослідження, тобто «ефективність на день 180», для пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом і кондиціонуванням, відповідно, представлені в таблиці нижче.

Гострий мієлоїдний лейкоз

Критерії ефективності	*Вориконазол (N=98)*	*Ітраконазол (N=109)*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*
Виникнення інвазивної грибкової інфекції – день 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	–0,8 % (–4,0 %, 2,4 %) **
Ефективність на день 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.

*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Мієлоаблативний режим кондиціонування

Критерії ефективності	*Вориконазол (N=125)*	*Ітраконазол (N=143)*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*
Виникнення інвазивної грибкової інфекції – день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	–0,5 % (–3,7 %, 2,7 %) **
Ефективність на день 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.

*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Вторинна профілактика інвазивної грибкової інфекції – ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибковою інфекцією. Вориконазол досліджували як засіб вторинної профілактики у відкритому непорівняльному багатоцентровому дослідженні дорослих реципієнтів алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибковою інфекцією. Первинним критерієм ефективності була частота розвитку попередньо підтверджених або підозрюваних інвазивних грибкових інфекцій протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. В ІТТ-групу входило 40 пацієнтів з попередніми інвазивними грибковими інфекціями, в тому числі 31 з аспергільозом, 5 з кандидозом і 4 з іншими видами інвазивної грибкової інфекції. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ІТТ-групі становила 95,5 дня.

Попередньо підтверджені або підозрювані інвазивні грибкові інфекції виникли у 7,5 % (3/40) пацієнтів протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, включаючи один випадок кандидемії, один випадок сцедоспоріозу (обидва були рецидивами попередньої інвазивної грибкової інфекції) і один випадок зигомікозу. Коефіцієнт виживання на день 180 становив 80,0 % (32/40), а протягом 1 року становив 70,0 % (28/40).

Тривалість терапії. Під час клінічних досліджень 705 пацієнтів застосовували вориконазол довше 12 тижнів, а 164 пацієнти – довше 6 місяців.

Діти. 53 пацієнти дитячого віку від 2 до 18 років отримували лікування вориконазолом у двох проспективних відкритих непорівняльних багатоцентрових клінічних дослідженнях. В одному дослідженні взяв участь 31 пацієнт із можливим, підтвердженим або вірогідним інвазивним аспергільозом, з яких у 14 пацієнтів був підтверджений або вірогідний інвазивний аспергільоз. Цих пацієнтів включили в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У другому дослідженні взяли участь 22 пацієнти з інвазивним кандидозом, зокрема кандидемією та кандидозом стравоходу, які потребували проведення основної чи резервної терапії. З цих пацієнтів 17 було включено в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У пацієнтів з інвазивним аспергільозом сукупна частота загальної відповіді через 6 тижнів становила 64,3 % (9 із 14); частота загальної відповіді в пацієнтів віком від 2 до 12 років становила 40 % (2 з 5), а у пацієнтів віком від 12 до 18 років – 77,8 % (7 із 9). У пацієнтів із кандидемією частота загальної відповіді на момент завершення лікування становила 85,7 % (6 із 7), а для пацієнтів з кандидозом стравоходу – 70 % (7 із 10). Сукупна частота відповіді (у пацієнтів із кандидемією та кандидозом стравоходу разом) становила 88,9 % (8 із 9) у пацієнтів віком від 2 до 12 років та 62,5 % (5 із 8) у пацієнтів віком від 12 до 18 років.

Клінічні дослідження щодо визначення інтервалу QT_c. Для оцінки впливу дослідних засобів на інтервал QT_c здорових добровольців було проведене плацебо-контрольоване рандомізоване перехресне дослідження із разовим застосуванням досліджуваного препарату. У ході дослідження застосовували 3 дози вориконазолу та кетоконазолу перорально. Скориговане відносно плацебо середнє максимальне подовження інтервалу QT_c порівняно з початковим

рівнем становило 5,1, 4,8 та 8,2 мс після застосування 800, 1200 та 1600 мг вориконазолу відповідно та 7,0 мс після застосування 800 мг кетоконазолу. У жодного учасника дослідження подовження інтервалу QT_c не досягло ≥ 60 мс відносно вихідного рівня. Перевищення потенційно клінічно значущого порога 500 мс у жодного учасника дослідження не спостерігалося.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики. Фармакокінетику вориконазолу досліджували у здорових добровольців, у групі осіб з певними особливостями та у хворих. При пероральному застосуванні препарату у дозах 200 мг або 300 мг 2 рази на добу протягом 14 діб у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку аспергільозу (головним чином у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичних та кровотворних тканин) фармакокінетичні характеристики, що досліджувалися, а саме – швидкість та рівномірність абсорбції, кумуляція та нелінійний характер фармакокінетики, були аналогічні таким у здорових добровольців.

Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною завдяки його інтенсивному метаболізму. При підвищенні дози збільшення експозиції є вищим, ніж пропорційне. Підраховано, що при пероральному застосуванні збільшення дози препарату з 200 мг до 300 мг 2 рази на добу призводить до підвищення його експозиції (AUC_τ) у середньому у 2,5 рази. Пероральна навантажувальна доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 3 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. Пероральна навантажувальна доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 4 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. При застосуванні навантажувальних доз вориконазолу перорально або внутрішньовенно його концентрації у плазмі крові, близькі до рівноважних, досягаються впродовж перших 24 годин терапії. Якщо режим навантажувальних доз не використовувати, при багаторазовому застосуванні вориконазолу 2 рази на добу у більшості пацієнтів його кумуляція з досягненням рівноважної концентрації у плазмі крові відбувається на 6-ту добу.

Абсорбція. Вориконазол швидко та майже повністю абсорбується після перорального застосування з C_{max} через 1–2 години після застосування. Абсолютна біодоступність вориконазолу після його перорального застосування становить 96 %. При багаторазовому застосуванні вориконазолу з їжею з високим вмістом жирів рівні C_{max} та AUC_τ знижувалися на 34 % та 24 % відповідно. Зміна pH шлункового соку не впливає на абсорбцію вориконазолу.

Розподіл. Об’єм розподілу вориконазолу в рівноважному стані оцінюється на рівні 4,6 л/кг, що свідчить про його значний розподіл у тканини. Зв’язування вориконазолу з білками плазми крові оцінюється на рівні 58 %. Вориконазол був ідентифікований у кількостях, що можна виявити у всіх зразках спинномозкової рідини, взятих у 8 пацієнтів у рамках благодійно-дослідницької програми.

Метаболізм. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вориконазол метаболізується ізоферментами CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P450. Вориконазол характеризується високою міжсуб’єктною варіабельністю фармакокінетики.

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15–20 % пацієнтам монголоїдної раси буде властивий повільний метаболізм цього препарату. Серед представників європеоїдної та негроїдної рас кількість осіб із повільним метаболізмом становить 35 %. Дослідження, проведені за участю здорових добровольців європеоїдної раси та японців, продемонстрували, що у «повільних метаболізаторів»

вориконазолу експозиція препарату (AUCτ) в середньому в 4 рази вища, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів» вориконазолу. Гетерозиготні «швидкі метаболізатори» вориконазолу мають у середньому в 2 рази вищу експозицію препарату, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів».

Головним метаболітом вориконазолу є N-оксид, що становить 72 % усієї кількості мічених радіоактивним ізотопом метаболітів, що циркулюють у плазмі крові. Цей метаболіт характеризується мінімальною протигрибковою активністю та не впливає на загальну ефективність вориконазолу.

Екскреція. Вориконазол виводиться з організму шляхом печінкового метаболізму, менш ніж 2 % застосованої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді.

При використанні міченого радіоактивним ізотопом вориконазолу в сечі визначалося приблизно 80 % радіоактивності після багаторазового внутрішньовенного застосування препарату та 83 % – після багаторазового перорального застосування. Більша частина (> 94 %) радіоактивних речовин виводилася з організму протягом перших 96 годин як після внутрішньовенного, так і після перорального застосування препарату.

Тривалість періоду напіввиведення вориконазолу залежить від дози та становить приблизно 6 годин після перорального застосування дози 200 мг. Завдяки нелінійній фармакокінетиці період напіввиведення не використовується для оцінки кумуляції або елімінації вориконазолу.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Стать. У дослідженні багаторазового застосування вориконазолу перорально рівні C_{max} та AUC_{τ} у здорових молодих жінок були відповідно на 83 % та на 113 % вищими, ніж у здорових молодих чоловіків (18–45 років). У цьому ж дослідженні не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей між цими показниками у здорових чоловіків та жінок літнього віку (≥ 65 років). У клінічній програмі не здійснювалася корекція дози залежно від статі учасників досліджень. Профілі безпеки та концентрації у плазмі крові препарату у жінок та чоловіків були аналогічними. Таким чином, необхідності корекції дози препарату залежно від статі немає.

Пацієнти літнього віку. У клінічному дослідженні багаторазового застосування препарату перорально рівні C_{max} та AUC_{τ} у здорових чоловіків літнього віку (≥ 65 років) були відповідно на 61 % та на 86 % вищими, ніж у здорових молодих чоловіків (18–45 років). Не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей рівнів C_{max} та AUC_{τ} у здорових жінок літнього віку (≥ 65 років) та здорових молодих жінок (18–45 років).

У клінічній програмі не здійснювалася корекція дози залежно від віку. Спостерігався взаємозв’язок між плазмовими концентраціями та віком. Профілі безпеки вориконазолу у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку були подібними, тому необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку відсутня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. Рекомендована доза препарату для перорального застосування дітям базується на фармакокінетичному аналізі даних, отриманих від 112 дітей віком 2–12 років із порушенням імунітету та 26 дітей віком 12–17 років із порушенням імунітету. Застосування багаторазових доз 3, 4, 6, 7 та 8 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно та багаторазових доз 4 мг/кг, 6 мг/кг та 200 мг 2 рази на добу перорально (порошок для приготування суспензії для перорального застосування) оцінювалося під час 3 фармакокінетичних досліджень з участю дітей. Навантажувальні дози 6 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно у перший день, що

супроводжувалися наступними дозами 4 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно та 300 мг 2 рази на добу перорально (таблетки), оцінювалися під час одного фармакокінетичного дослідження за участю дітей. У даної категорії пацієнтів спостерігалася більш виражена між суб'єктна варіабельність порівняно з дорослими.

Порівняння фармакокінетичних параметрів дітей та дорослих показало, що очікувана загальна експозиція (AUCτ) у дітей після введення навантажувальної дози 9 мг/кг внутрішньовенно була порівнянна з AUC_{τ} у дорослих після застосування навантажувальної дози 6 мг/кг внутрішньовенно. AUC_{τ} у дітей після застосування підтримуючих доз 4 та 8 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно була порівнянна з AUC_{τ} у дорослих після застосування 3 та 4 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно. AUC_{τ} у дітей після застосування підтримуючої дози 9 мг/кг (максимум 350 мг) 2 рази на добу перорально була порівнянна з AUC_{τ} у дорослих після застосування 200 мг 2 рази на добу перорально. Експозиція вориконазолу після застосування дози 8 мг/кг внутрішньовенно буде в 2 рази вищою, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Вища, ніж для дорослих, підтримуюча доза для внутрішньовенного застосування дітям відображає більшу здатність до елімінації у зв'язку з більшою масою печінки відносно маси тіла. При пероральному застосуванні біодоступність препарату може бути знижена у дітей із мальабсорбцією та дуже низькою відносно віку масою тіла. У таких випадках рекомендується застосовувати вориконазол внутрішньовенно.

Експозиція вориконазолу у більшості дітей старшого віку була порівнянною такій у дорослих при однаковому режимі дозування. Однак у деяких дітей старшого віку з низькою масою тіла спостерігалася нижча експозиція вориконазолу порівняно з такою у дорослих. Схоже, що у таких пацієнтів метаболізм вориконазолу відбувається шляхом, подібним до такого у дітей, а не у дорослих. З огляду на фармакокінетичний аналіз популяції діти віком 12–14 років з масою тіла менше 50 кг мають отримувати дози для дітей (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. У ході дослідження застосування разової дози 200 мг пацієнтам із нормальною функцією нирок, із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 41–60 мл/хв) та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 20 мл/хв), ступінь тяжкості порушення функції нирок мав незначний вплив на фармакокінетику вориконазолу. Зв'язування вориконазолу з білками плазми було схожим у пацієнтів із різним ступенем тяжкості порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки. Після разового перорального застосування препарату (200 мг) у пацієнтів із легким або помірним цирозом печінки (клас А та В за класифікацією Чайлда–П'ю) рівень AUC був на 233 % вищим порівняно з таким у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Порушення функції печінки не впливає на зв'язування вориконазолу з білками крові.

У ході клінічного дослідження багаторазового застосування препарату перорально рівень AUC_{τ} був подібним у пацієнтів з помірним цирозом печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю), які застосовували підтримуючу дозу 100 мг 2 рази на добу, та у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які застосовували по 200 мг препарату 2 рази на добу. Дані щодо фармакокінетики препарату у пацієнтів із тяжким цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з високим ризиком такого ускладнення.

Вориконазол застосовують дорослим і дітям для лікування:

- інвазивного аспергільозу;

- кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;

- тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу;

- тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*.

Пацієнтам із прогресуючими інфекціями та інфекціями, що потенційно загрожують життю, вориконазол слід застосовувати у якості стартової терапії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

- Одночасне застосування із субстратами CYP3A4, терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, хінідином та івабрадином, оскільки підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT_c та зрідка – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування із рифампіцином, карбамазепіном та фенобарбіталом, оскільки ці лікарські засоби здатні суттєво знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг на добу або вище, оскільки застосування ефавірензу у таких дозах значно знижує концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців. Вориконазол також значно підвищує концентрації ефавірензу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; при застосуванні нижчих доз див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування з високими дозами ритонавіру (400 мг або вище 2 рази на добу), оскільки застосування таких доз ритонавіру призводить до суттєвого зниження концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців (при застосуванні нижчих доз ритонавіру див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування з алкалоїдами ріжків (ерготамін, дигідроерготамін), які є субстратами CYP3A4, оскільки підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові може призвести до ерготизму (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування із сиролімусом, оскільки вориконазол може суттєво підвищувати концентрації сиролімусу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування вориконазолу з налоксеголом, субстратом CYP3A4, оскільки підвищення концентрації налоксеголу в плазмі крові може спровокувати симптоми відміни опіоїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування вориконазолу з толваптаном, оскільки сильні інгібітори CYP3A4, такі як вориконазол, значно підвищують концентрацію толваптану в плазмі (див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування вориконазолу з луразидоном, оскільки значне збільшення експозиції луразидону може призвести до серйозних побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування з венетоклаксом на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу, оскільки вориконазол, ймовірно, значно підвищує концентрацію венетоклаксу в плазмі крові та збільшує ризик синдрому лізису пухлини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування із препаратами звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вориконазол пригнічує активність та метаболізується ізоферментами цитохрому Р450: CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів здатні відповідно підвищувати або знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, які метаболізуються цими ізоферментами цитохрому Р450, зокрема, це стосується речовин, які метаболізуються CYP3A4, оскільки вориконазол є сильним інгібітором CYP3A4, хоча збільшення AUC залежить від субстрату (див. таблицю нижче).

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили з участю здорових добровольців чоловічої статі, які застосовували вориконазол 200 мг 2 рази на добу перорально та багаторазово до досягнення рівноважного стану. Отримані результати також застосовні до інших груп пацієнтів та способів застосування.

Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що пролонгують інтервал QT_c. У випадках, коли вориконазол також має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, що метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістамінні засоби, хінідин, цизаприд, пімозид та івабрадин), їх одночасне застосування протипоказано.

Інформацію щодо взаємодії вориконазолу та інших лікарських засобів наведено у таблиці 3. Направлення стрілок для кожного параметра фармакокінетики базується на довірчому інтервалі 90 % геометричного середнього коефіцієнта.

Символи та скорочення, використані в таблиці, та їх значення: ↔ – знаходиться у межах 80–125 %; ↑ – вище 80–125 %; ↓ – нижче 80–125 %; * – двобічні взаємодії; AUC_τ – площа під кривою над дозовим інтервалом; AUC_t – площа під кривою від часу «0» до часу із показником,

що визначається; $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою від часу «0» до нескінченності; н/з – не застосовно.

Взаємодії в таблиці наведено у такому порядку: одночасне застосування протипоказано, одночасне застосування вимагає підбору дози та ретельного клінічного та біологічного спостереження, одночасне застосування не має значущих фармакокінетичних взаємодій, але може спричиняти клінічну зацікавленість у даній терапевтичній галузі.

Таблиця 3.

Лікарський засіб (механізм взаємодії)	*Взаємодія Середнє геометричне змін, %*	*Рекомендації щодо одночасного застосування*
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин, терфенадин та івабрадин (CYP3A4-субстрати)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, підвищення концентрацій цих речовин у плазмі крові може призводити до подовження інтервалу QT_c та рідко – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует».	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Карбамазепін та барбітурати тривалої дії, наприклад фенобарбітал, мефобарбітал (потужні індуктори CYP450)	Незважаючи на відсутність відповідних досліджень, вірогідно, що карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть значно знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові.	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Ефавіренз (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4) 400 мг 1 раз на добу разом із вориконазолом у дозі 200 мг 2 рази на добу* Ефавіренз 300 мг 1 раз на добу одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу*	C_{max} ефавірензу ↑ 38 % AUC_{τ} ефавірензу ↑ 44 % C_{max} вориконазолу ↓ 61 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 77 % Порівняно з 600 мг ефавірензу 1 раз на добу: C_{max} ефавірензу ↔ AUC_{τ} ефавірензу ↑ 17 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 23 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 7 %	Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг 1 раз на добу чи вище **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»). При одночасному застосуванні вориконазолу та ефавірензу підтримуючу дозу вориконазолу слід збільшити до 400 мг 2 рази на добу, а дозу ефавірензу слід зменшити до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід повернутися до початкової дози ефавірензу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
Алкалоїди ріжків, включаючи, але не обмежуючись: ерготамін та дигідроерготамін (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, вориконазол може підвищувати концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові і призводити до розвитку ерготизму.	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).

Луразидон (CYP3A4 субстрат)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може значно підвищувати концентрацію луразидону в плазмі крові.	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Налоксегол (CYP3A4 субстрат)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, ймовірно, він значно підвищує концентрацію налоксеголу в плазмі крові.	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Рифабутин (потужний індуктор CYP450) 300 мг 1 раз на добу 300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 350 мг 2 рази на добу*) 300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу*)	C_{max} вориконазолу ↓ 69 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 78 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↓ 4 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 32 % C_{max} рифабутину ↑ 195 % AUC_{τ} рифабутину ↑ 331 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 104 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 87 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та рифабутину, якщо тільки користь не переважає ризик. Підтримуюча доза вориконазолу може бути підвищена до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 350 мг перорально 2 рази на добу (від 100 мг до 200 мг перорально 2 рази на добу у пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При одночасному застосуванні рифабутину та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов’язаних із рифабутином (таких як увеїт).
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) (потужний індуктор CYP450)	C_{max} вориконазолу ↓ 93 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 96 %	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Ритонавір (інгібітор протеаз) (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4) Високі дози (400 мг 2 рази на добу) Низькі дози (100 мг 2 рази на добу)*	C_{max} та AUC_{τ} ритонавіру ↔ C_{max} вориконазолу ↓ 66 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 82 % C_{max} ритонавіру ↓ 25 % AUC_{τ} ритонавіру ↓ 13 % C_{max} вориконазолу ↓ 24 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 39 %	Одночасне застосування вориконазолу та високих доз ритонавіру (400 мг та вище 2 рази на добу) **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»). Одночасного застосування вориконазолу та низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу) слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик.
Препарати звіробою (індуктор CYP450; індуктор Р-глікопротеїну) 300 мг тричі на добу (одночасне застосування із 400 мг вориконазолу разово)	У незалежному опублікованому дослідженні $AUC_{0-\infty}$ вориконазолу ↓ 59 %	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).

Толваптан (субстрат CYP3A)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може значно підвищувати концентрацію толваптану в плазмі крові.	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»).
Венетоклакс (субстрат CYP3A)	Хоча дослідження не проводили, вориконазол, імовірно, суттєво підвищує концентрації венетоклаксу в плазмі.	Одночасне застосування вориконазолу **протипоказане** на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно зменшувати дозу венетоклаксу, як зазначено в інструкції із застосування венетоклаксу, під час стабільного щоденного дозування; рекомендується ретельний моніторинг ознак токсичності.
Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4), 200 мг 1 раз на добу	C_{max} вориконазолу ↑ 57 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 79 % C_{max} флуконазолу – н/з AUC_{τ} флуконазолу – н/з	Не встановлено, яке зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу та флуконазолу необхідне для уникнення цього ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендується проводити моніторинг побічних реакцій, пов’язаних із вориконазолом.
Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450) 300 мг 1 раз на добу 300 мг 1 раз на добу (одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу)*	C_{max} вориконазолу ↓ 49 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 69 % C_{max} фенітоїну ↑ 67 % AUC_{τ} фенітоїну ↑ 81 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 34 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 39 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не переважає ризик. При одночасному застосуванні фенітоїну та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну в плазмі крові. Фенітоїн можна застосовувати одночасно з вориконазолом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 400 мг перорально 2 рази на добу (зі 100 мг до 200 мг на добу перорально 2 рази на добу пацієнтам із масою тіла нижче 40 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Летермовір (індуктор CYP2C9 і CYP2C19*)*	C_{max} вориконазолу ↓ 39 % AUC_{0-12} вориконазолу ↓ 44 % C_{12} вориконазолу ↓ 51 %	Якщо не можна уникнути одночасного застосування вориконазолу та летермовіру, необхідний моніторинг щодо можливої втрати ефективності вориконазолу.
Гласдегіб (CYP3A4 субстрат)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може підвищувати концентрацію гласдегібу в плазмі крові та ризик подовження інтервалу QTc.	Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, рекомендується частий моніторинг ЕКГ (див. розділ «Особливості застосування»).
Інгібітори тирозинкінази (включаючи, але не обмежуючись: акситиніб, бозутиніб, кабозантиніб, церитиніб, кобіметиніб, дабрафеніб, дазатиніб, нілотиніб, сунітініб, ібрутиніб, рибоцикліб) *(*Субстрати CYP3A4)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може підвищувати плазмові концентрації інгібіторів тирозинкінази, які метаболізуються CYP3A4.	Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, рекомендується зменшити дозу інгібітору тирозинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).
Антикоагулянти Варфарин (субстрат CYP2C9) (разова доза 30 мг варфарину одночасно з 300 мг вориконазолу 2 рази на добу) Інші пероральні кумарини, такі як фенпрокумон, аценокумарол (субстрати CYP2C9 та CYP3A4)	Максимально протромбіновий час збільшувався приблизно вдвічі. Хоча відповідні дослідження не проводили, вориконазол може підвищувати плазмові концентрації кумаринів та, таким чином, спричинити подовження протромбінового часу.	Рекомендується ретельно контролювати протромбіновий час та інші відповідні показники згортання крові, та здійснювати відповідну корекцію доз антикоагулянтів.
Івакафтор *(*субстрат CYP3A4*)*	Хоча дослідження не проводили, імовірно, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації івакафтору і при цьому зростатиме ризик побічних ефектів.	Рекомендовано зниження дози івакафтору.
Бензодіазепіни, Мідазолам (0,05 мг/кг внутрішньовенно одноразово), Мідазолам (7,5 мг пероральна разова доза) Інші бензодіазепіни (наприклад, триазолам, алпразолам) (субстрати CYP3A4)	У незалежному опублікованому дослідженні, AUC мідазоламу $_{0-\infty}$ ↑ 3,7 раза. У незалежному опублікованому дослідженні, $_{max}$ мідазоламу ↑ 3,8 раза AUC мідазоламу $_{0-\infty}$ ↑ 10,3 раза. Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може підвищувати концентрацію інших бензодіазепінів у плазмі крові, які метаболізуються CYP3A4, і спричиняти тривалий седативний ефект.	Слід розглянути можливість зниження дози бензодіазепінів.

Імуносупресанти (субстрати CYP3A4) Сиролімус (разова доза 2 мг) Еверолімус Циклоспорин (при застосуванні реципієнтам, які знаходяться у стабільному стані після трансплантації нирок та постійно застосовують циклоспорин) Такролімус (разова доза 0,1 мг/кг)	У незалежному опублікованому дослідженні: C_{max} сиролімусу ↑ у 6,6 разів, $AUC_{0-\infty}$ сиролімусу ↑ в 11 разів. Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може значно підвищувати концентрацію еверолімусу в плазмі крові. C_{max} циклоспорину ↑ 13 % AUC_{τ} циклоспорину ↑ 70 % C_{max} такролімусу ↑ 117 % AUC_{t} такролімусу ↑ 221 %	Одночасне застосування **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування вориконазолу та еверолімусу не рекомендується, оскільки очікується, що вориконазол значно підвищує концентрацію еверолімусу (див. розділ «Особливості застосування»). На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують циклоспорин, рекомендується зниження дози циклоспорину в 2 рази та ретельне спостереження за його рівнем. Підвищений рівень циклоспорину асоціюється з нефротоксичними ефектами. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень циклоспорину та у разі необхідності – підвищити його дозу. На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують такролімус, рекомендується зниження дози такролімусу до третини від початкової дози та ретельний моніторинг рівня такролімусу. Підвищений рівень такролімусу асоціювався із нефротоксичними ефектами. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень такролімусу і у разі необхідності – підвищити його дозу.
Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4) Оксикодон (10 мг разово)	У незалежному опублікованому дослідженні: C_{max} оксикодону ↑ у 1,7 рази $AUC_{0-\infty}$ оксикодону ↑ у 3,6 рази.	Слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Рекомендується ретельний та частий моніторинг побічних реакцій, асоційованих з опіатами.

Метадон (субстрат CYP3A4) (32-100 мг 1 раз на добу)	C_{max} R-метадону (активного) ↑ 31 % AUC_{τ} R-метадону (активного) ↑ 47 % C_{max} S-метадону ↑ 65 % AUC_{τ} S-метадону ↑ 103 %	Рекомендується постійний нагляд щодо розвитку побічних реакцій та токсичних ефектів, асоційованих із підвищеними плазмовими концентраціями метадону, включаючи подовження інтервалу QT. Може бути необхідним зниження дози метадону.
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (субстрати CYP2C9) Ібупрофен (400 мг разово) Диклофенак (50 мг разово)	C_{max} S-ібупрофену ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ібупрофену ↑ 100 % C_{max} диклофенаку ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенаку ↑ 78 %	Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, пов’язаних із НПЗП. Може бути необхідною корекція дози НПЗП.
Омепразол (інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 та CYP3A4) 40 мг 1 раз на добу*	C_{max} омепразолу ↑ 116 % AUC_{τ} омепразолу ↑ 280 % C_{max} вориконазолу ↑ 15 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 41 % Метаболізм інших інгібіторів протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, також може пригнічуватися вориконазолом, що може призвести до підвищення їх концентрацій у плазмі крові.	Корекція дози вориконазолу не рекомендується. На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують омепразол (40 мг або вище), рекомендується зниження дози омепразолу вдвічі.
Пероральні контрацептиви (субстрати CYP3A4, інгібітори CYP2C19) Норетистерон/етинілестрадіол (1 мг/0,035 мг 1 раз на добу)	C_{max} етинілестрадіолу ↑ 36 % AUC_{τ} етинілестрадіолу ↑ 61 % C_{max} норетистерону ↑ 15 % AUC_{τ} норетистерону ↑ 53 % C_{max} вориконазолу ↑ 14 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 46 %	Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням пероральних контрацептивів та вориконазолу.
Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4) Альфентаніл (20 мкг/кг разово, одночасно з налоксоном) Фентаніл (5 мкг/кг разово)	У незалежному опублікованому дослідженні: $AUC_{0-\infty}$ альфентанілу ↑ у 6 разів. У незалежному опублікованому дослідженні: $AUC_{0-\infty}$ фентанілу ↑ в 1,34 рази.	Слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших структурно подібних до альфентанілу опіатів короткої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Рекомендується частий моніторинг щодо пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів.
Статини, наприклад ловастатин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, вориконазол, ймовірно, здатний підвищувати плазмові рівні статинів, що метаболізуються CYP3A4, що може призводити до рабдоміолізу	Якщо неможливо уникнути одночасного застосування вориконазолу зі статинами, які метаболізуються CYP3A4, слід розглянути можливість зниження дози статину.

Похідні сульфонілсечовини, включаючи, але не обмежуючись: толбутамід, гліпізид, глібурид (субстрати CYP2C9)	Хоча відповідні дослідження не проводили, вориконазол може підвищувати рівень похідних сульфонілсечовини у плазмі крові і, таким чином, спричиняти гіпоглікемію.	Необхідний ретельний моніторинг рівня глюкози в крові. Рекомендується розглянути доцільність зниження дози похідних сульфонілсечовини.
Алкалоїди барвінку, включаючи, але не обмежуючись: вінкристин та вінбластин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол може підвищувати рівень алкалоїдів барвінку у плазмі крові та призводити до розвитку нейротоксичних ефектів.	Рекомендується розглянути доцільність зниження дози алкалоїдів барвінку.
Інші інгібітори ВІЛ-протеази, включаючи, але не обмежуючись: саквінавір, ампренавір та нелфінавір* (інгібітори CYP3A4)	Клінічні дослідження не проводилися. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази та метаболізм вориконазолу може пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази.	Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також – розглянути доцільність корекції дози.
Інші ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), наприклад делавірдин, невірапін (субстрати та інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450)	Клінічні дослідження не проводили. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що метаболізм вориконазолу може пригнічуватися ННІЗТ та вориконазол може пригнічувати метаболізм ННІЗТ. За результатами досліджень впливу ефавірензу на вориконазол можна припустити, що метаболізм вориконазолу може бути індукований ННІЗТ.	Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також – розглянути можливість корекції дози.
Третиноїн (CYP3A4 субстрат)	Незважаючи на те, що вориконазол не досліджувався, він може підвищувати концентрацію третиноїну та ризик розвитку побічних реакцій (псевдопухлина головного мозку, гіперкальціємія).	Під час лікування вориконазолом та після його припинення рекомендована корекція дози третиноїну.
Циметидин (неспецифічний інгібітор CYP450 та підвищує pH шлункового соку) (400 мг 2 рази на добу)	C_{max} вориконазолу ↑ 18 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 23 %	Не вимагає корекції дози.
Дигоксин (субстрат Р-глікопротеїну) (0,25 мг 1 раз на добу)	C_{max} дигоксину ↔ AUC_{τ} дигоксину ↔	Не вимагає корекції дози.
Індинавір (інгібітор та субстрат CYP3A4) (800 мг 3 рази на добу)	C_{max} вориконазолу ↔ AUC_{τ} вориконазолу ↔ C_{max} індинавіру ↔ AUC_{τ} індинавіру ↔	Не вимагає корекції дози.

Антибіотики групи макролідів Еритроміцин (інгібітор CYP3A4) (1 г 2 рази на добу) Азитроміцин (500 мг 1 раз на добу)	C_{max} і AUC_{τ} вориконазолу ↔ C_{max} і AUC_{τ} вориконазолу ↔ Дія вориконазолу на еритроміцин чи азитроміцин невідома.	Не вимагає корекції дози.
Мікофенолова кислота (субстрат УДФ-глюкуронілтрансферази) (1 г разово)	C_{max} та AUC_{t} мікофенолової кислоти ↔	Не вимагає корекції дози.
Кортикостероїди Преднізолон (субстрат CYP3A4) (60 мг разово)	C_{max} преднізону ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднізону ↑34 %	Не вимагає корекції дози. За станом пацієнтів, які проходять довготривале лікування вориконазолом і кортикостероїдами (у тому числі інгаляційними, наприклад будесонідом та інтраназальними кортикостероїдами), слід уважно спостерігати щодо дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування вориконазолом, так і після його завершення (див. розділ *«Особливості застосування»*).
Ранітидин (підвищує pH шлункового соку) (150 мг 2 рази на добу)	C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу. ↔	Не вимагає корекції дози.
Флуклоксацилін (Індуктор CYP450)	Повідомлялося про значне зниження концентрації вориконазолу в плазмі крові.	Якщо одночасне застосування вориконазолу з флуклоксациліном не можна виключити, слід проводити моніторинг на предмет потенційної втрати ефективності вориконазолу (наприклад, за допомогою терапевтичного моніторингу); може знадобитися збільшення дози вориконазолу.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцево-судинна система. Вориконазол асоціюється з подовженням інтервалу QT_c. При застосуванні вориконазолу рідко спостерігалися випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів із такими факторами ризику як кардіотоксична хіміотерапія в анамнезі, кардіоміопатія, гіпокаліємія та одночасна терапія лікарськими засобами, що можуть сприяти розвитку зазначеного вище стану. Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із потенційно проаритмічними станами, такими як:

· вроджене або набуте подовження інтервалу QT_c;

· кардіоміопатія, особливо при наявності серцевої недостатності;

· синусова брадикардія;

· наявність симптомних аритмій;

· одночасне застосування лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал QT_c.

Слід здійснювати моніторинг таких електролітних порушень як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, та у разі необхідності проводити їх корекцію перед початком застосування вориконазолу та впродовж лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). З участю здорових добровольців було проведено дослідження впливу на інтервал QT_c разового застосування вориконазолу в дозах, що до 4 разів перевищували звичайну добову дозу. У жодного учасника дослідження тривалість цього інтервалу не перевищувала потенційно клінічно значущого порога 500 мс (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Гепатотоксичність. У ході клінічних досліджень при застосуванні вориконазолу спостерігалися серйозні реакції з боку печінки (включаючи клінічно виражений гепатит, холестаз та фульмінантну печінкову недостатність, у тому числі з летальним наслідком). Реакції з боку печінки спостерігалися у першу чергу у пацієнтів із тяжкими супутніми захворюваннями (особливо при злоякісних захворюваннях крові). Транзиторні реакції з боку печінки, включаючи гепатит та жовтяницю, спостерігалися у пацієнтів з відсутністю інших ідентифікованих факторів ризику. Порушення функції печінки були оборотними та зазвичай нормалізувалися після відміни терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Моніторинг функцій печінки. Пацієнтів, які застосовують вориконазол, слід регулярно оглядати щодо гепатотоксичності. Спостереження за пацієнтами повинно включати лабораторну оцінку функцій печінки (зокрема АСТ та АЛТ) на початку застосування вориконазолу та щонайменше 1 раз на тиждень протягом першого місяця лікування. Тривалість лікування має бути настільки короткою, наскільки це можливо, однак, якщо з огляду на оцінку співвідношення ризик-користь лікування продовжується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), частота моніторингу може бути зменшеною до 1 разу на місяць за умови відсутності змін у результатах печінкових проб.

Якщо результати печінкових проб демонструють значуще підвищення, застосування вориконазолу слід припинити, за винятком випадків, коли результати медичної оцінки співвідношення ризик-користь обґрунтовують продовження застосування препарату.

Контроль функції печінки необхідно проводити як у дітей, так і у дорослих.

Серйозні побічні реакції з боку шкіри.

§ Фототоксичність. *З*астосування вориконазолу додатково пов’язували з появою таких реакцій фототоксичності як веснянки, лентиго, актинічний кератоз та псевдопорфірія. Існує потенційний підвищений ризик шкірних реакцій/токсичності при одночасному застосуванні фотосенсибілізуючих засобів (наприклад, метотрексату тощо). Усім пацієнтам, включаючи дітей, під час застосування вориконазолу рекомендується уникати впливу прямих сонячних променів, носити захисний одяг та користуватися сонцезахисним засобом з високим фактором

захисту (SPF).

§ Плоскоклітинна карцинома шкіри. Серед пацієнтів, у яких було зафіксовано плоскоклітинну карциному шкіри або хворобу Боуена, були пацієнти, які раніше мали прояви реакцій фототоксичності. У випадку появи реакцій фототоксичності необхідно провести міждисциплінарні консультації лікарів, припинити застосування вориконазолу, а також розглянути можливість застосування інших протигрибкових засобів і направити пацієнта до дерматолога. Якщо лікування вориконазолом продовжується, лікар-дерматолог має систематично та регулярно оглядати пацієнта з метою раннього виявлення та лікування можливих передракових уражень. У разі виявлення передракових уражень шкіри або плоскоклітинної карциноми або хвороби Боуена застосування вориконазолу необхідно припинити (див. розділ «Довготривале лікування» нижче).

§ Ексфоліативні реакції з боку шкіри.

§ Повідомляли про важкі шкірні побічні реакції (SCAR), такі як синдром Стівенса–Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними під час використання вориконазолу. У разі появи висипань слід проводити ретельний моніторинг, а при прогресуванні уражень слід припинити застосування препарату.

Явища з боку надниркових залоз

Відомо про оборотні випадки надниркової недостатності у пацієнтів, які отримували азоли, включаючи вориконазол, а також про надниркову недостатність у пацієнтів, які отримували азоли з супутнім кортикостероїдом або без нього. У пацієнтів, які отримують азоли без кортикостероїдів, надниркова недостатність пов’язана з прямим пригніченням стероїдогенезу азолами. У пацієнтів, які приймають кортикостероїди, пов’язане з вориконазолом пригнічення метаболізму CYP3A4 може призвести до надлишку кортикостероїдів і пригнічення надниркових залоз (див. розділ «Особливості застосування»). Також повідомлялося про синдром Кушинга з або без подальшої надниркової недостатності у пацієнтів, які отримували вориконазол одночасно з кортикостероїдами.

Пацієнти, які отримують тривале лікування вориконазолом та кортикостероїдами (включаючи інгаляційні кортикостероїди, наприклад будесонід та інтраназальні кортикостероїди), повинні перебувати під ретельним наглядом щодо дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування, так і після припинення застосування вориконазолу (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою у разі розвитку ознак та симптомів синдрому Кушинга або надниркової недостатності.

Довготривале лікування. Довготривале застосування препарату (з метою лікування або профілактики) протягом більше ніж 180 днів (6 місяців) потребує ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків. Крім того, лікарям слід розглянути можливість зменшення дози вориконазолу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

Були повідомлення про випадки плоскоклітинної карциноми шкіри (включаючи хворобу Боуена), пов’язані з довготривалим застосуванням вориконазолу.

У пацієнтів, які перенесли операції з трансплантації, спостерігався неінфекційний періостит з підвищеними рівнями фтору і лужної фосфатази. Якщо у пацієнта розвивається скелетний біль, а рентгенологічні ознаки вказують на наявність періоститу, слід провести міждисциплінарні консультації лікарів та розглянути необхідність припинення застосування вориконазолу.

Побічні реакції з боку органів зору. Повідомляли про тривалі побічні реакції з боку органів зору, включаючи нечіткість зору, неврит зорового нерва і набряк диска зорового нерва (див. розділ «Побічні реакції»).

Побічні реакції з боку нирок. Повідомляли про розвиток гострої ниркової недостатності при застосуванні вориконазолу пацієнтам з тяжкими захворюваннями. У пацієнтів, які застосовують вориконазол, можливе зниження функції нирок при одночасному застосуванні з нефротоксичними лікарськими засобами та/або при супутніх станах (див. розділ «Побічні реакції»).

Моніторинг функції нирок. Слід проводити моніторинг пацієнтів щодо можливого порушення функції нирок. Моніторинг повинен включати оцінку лабораторних показників, особливо рівня креатиніну в сироватці крові.

Моніторинг функції підшлункової залози. При застосуванні препарату слід проводити ретельний моніторинг пацієнтів, особливо дитячого віку, із такими факторами ризику розвитку гострого панкреатиту як нещодавно проведена хіміотерапія, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. Може бути необхідним спостереження за рівнем амілази або ліпази в сироватці крові.

Діти. Безпека та ефективність застосування вориконазолу дітям віком до 2 років не встановлені (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). Вориконазол рекомендовано застосовувати дітям віком від 2 років. У дітей підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалося частіше (див. розділ «Побічні реакції»). Як дорослим, так і дітям необхідний моніторинг функції печінки. У пацієнтів віком 2–12 років пероральна біодоступність препарату може бути обмеженою у зв’язку з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла. Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати препарат внутрішньовенно.

§ Серйозні побічні реакції з боку шкіри (включаючи плоскоклітинну карциному шкіри). У дітей частота виникнення реакцій фототоксичності є вищою. Якщо у пацієнтів цієї групи спостерігається прогресування уражень у бік плоскоклітинної карциноми шкіри, необхідно вжити посилених заходів для захисту від сонячних променів. Дітям, які мають ознаки фотостаріння, наприклад, веснянки або лентиго, рекомендується спостереження лікаря-дерматолога та уникнення впливу сонячних променів навіть після припинення застосування препарату.

Профілактика. У разі виникнення пов'язаних з лікуванням побічних реакцій (гепатотоксичності, тяжких шкірних реакцій, включаючи фототоксичність і плоскоклітинну карциному, тяжких або тривалих розладів зору та періоститу) потрібно розглянути можливість припинення використання вориконазолу та застосування альтернативних протигрибкових препаратів.

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450). При одночасному

застосуванні фенітоїну та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну у плазмі крові. Одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефавіренз (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні вориконазолу та ефавірензу дозу вориконазолу слід підвищити до 400 мг кожні 12 годин, а дозу ефавірензу – зменшити до 300 мг кожні 24 години (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гласдегіб (субстрат CYP3A4). Очікується, що одночасне застосування вориконазолу підвищить концентрацію гласдегібу в плазмі та збільшить ризик подовження інтервалу QTc (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, рекомендується частий моніторинг ЕКГ.

Інгібітори тирозинкінази (субстрат CYP3A4). Очікується, що одночасне застосування вориконазолу з інгібіторами тирозинкінази, які метаболізуються CYP3A4, призведе до підвищення концентрації інгібіторів тирозинкінази в плазмі крові та ризику розвитку побічних реакцій. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, рекомендується зниження дози інгібітора тирозинкінази та ретельний клінічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифабутин (потужний індуктор CYP450). При одночасному застосуванні вориконазолу та рифабутину необхідний ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням рифабутину (таких як увеїт). Одночасного застосування вориконазолу та рифабутину слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ритонавір (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу), якщо тільки користь для пацієнта від застосування вориконазолу не переважає ризик (див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат р-глікопротеїну). Одночасне застосування еверолімусу та вориконазолу не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол спричиняє значне підвищення концентрації еверолімусу. На даний час інформації щодо дозового режиму недостатньо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метадон (субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні метадону та вориконазолу рекомендовано проводити ретельне обстеження щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, які може спричинити метадон (включаючи подовження інтервалу QT_c), оскільки рівні метадону підвищуються при одночасному застосуванні вориконазолу. Може виникнути необхідність у зниженні дози метадону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів короткої дії та вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, що подібні за структурою до альфентанілу та метаболізуються CYP3A4 (таких як суфентаніл) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Може бути необхідним частий моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів (включаючи довшу тривалість моніторингу дихальних функцій), оскільки при одночасному застосуванні опіатів короткої дії з вориконазолом період напіввиведення альфентанілу подовжується в 4 рази, а також враховуючи, що відповідно до незалежно опублікованих даних одного дослідження одночасне застосування фентанілу та вориконазолу призвело до підвищення середнього рівня $AUC_{0-\infty}$ фентанілу.

Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів тривалої дії та вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Може бути необхідним частий моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4). Одночасне пероральне застосування вориконазолу та флуконазолу призводить до значущого підвищення значень C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу у здорових добровольців. Невідомо, яке зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу та флуконазолу забезпечило б уникнення даного ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендований моніторинг побічних реакцій, асоційованих із вориконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими станами, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Не існує достатньо даних щодо застосування вориконазолу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик при застосуванні препарату для людини невідомий.

Вориконазол не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли користь для матері очевидно переважає потенційний ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, у період застосування препарату слід застосовувати ефективні протизаплідні засоби.

Період годування груддю. Екскреція вориконазолу у грудне молоко не досліджувалася, тому годування груддю слід припинити на період терапії вориконазолом.

Фертильність. Дослідження на тваринах не продемонстрували погіршення фертильності у самців та самок щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вориконазол має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Застосування препарату може спричиняти оборотні порушення зору, включаючи нечіткість зору, змінене/посилене зорове сприйняття та/або фотофобію. При виникненні таких симптомів пацієнтам слід уникати потенційно небезпечної активності, наприклад керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Вориконазол слід застосовувати щонайменше за 1 годину перед або після прийому їжі.

Перед початком застосування вориконазолу та протягом його застосування необхідно проводити моніторинг порушень електролітного балансу, таких як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, та при необхідності провести їх корекцію (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування.

Дорослі. Для досягнення у перший день концентрацій у плазмі крові, близьких до рівноважних, терапію вориконазолом слід розпочинати з відповідного режиму навантажувальних доз перорально або внутрішньовенно. З огляду на високу біодоступність вориконазолу при пероральному застосуванні (96 %), при наявності клінічних показань можна змінювати шлях його введення з внутрішньовенного на пероральний і навпаки.

Детальні рекомендації щодо дозування наведені в таблиці 4.

Таблиця 4.

Схема застосування	*При пероральному застосуванні*	
	Пацієнти з масою тіла 40 кг або більше*	Пацієнти з масою тіла менше 40 кг*
Навантажувальні дози (протягом перших 24 годин лікування)	400 мг кожні 12 годин	200 мг кожні 12 годин
Підтримуючі дози (через 24 години після початку лікування)	200 мг 2 рази на добу	100 мг 2 рази на добу

* У тому числі для пацієнтів віком від 15 років.

Тривалість лікування. Тривалість лікування має бути якомога коротшою, залежно від клінічної та мікологічної відповіді пацієнта. У разі необхідності застосування препарату понад 180 днів (6 місяців) слід провести ретельну оцінку співвідношення користі та ризику (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Корекція дози для дорослих. Якщо у пацієнта адекватна відповідь на лікування відсутня,

підтримуючу дозу можна збільшити до 300 мг 2 рази на добу перорально. Пацієнтам із масою тіла менше 40 кг дозу препарату можна збільшити до 150 мг 2 рази на добу перорально.

Пацієнтам із непереносимістю застосування збільшених доз препарату слід поступово зменшувати дозу на 50 мг до досягнення підтримуючої дози 200 мг 2 рази на добу перорально (або 100 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше ніж 40 кг).

Інформація щодо застосування препарату для профілактики наведена нижче.

Профілактика у дорослих і дітей.

Профілактику потрібно почати в день трансплантації; її тривалість може становити до 100 днів. Профілактика повинна бути якомога коротшою залежно від ризику розвитку інвазивних грибкових інфекцій, які визначаються за ознаками нейтропенії або імуносупресії. Продовження профілактики до 180 днів після трансплантації можливо лише у разі триваючої імуносупресії або реакції «трансплантат проти хазяїна».

Дозування. Рекомендований режим дозування з метою профілактики такий самий, як при лікуванні у відповідних вікових групах (див. таблиці 4 і 5).

Тривалість профілактики. Безпечність та ефективність використання вориконазолу протягом більше 180 днів не були належним чином вивчені у клінічних випробуваннях.

Використання вориконазолу як профілактики протягом більше 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Наступна інформація відноситься як до лікування, так і до профілактики.

Коригування дози. Коригування дози у разі недостатньої ефективності або розвитку пов’язаних з лікуванням побічних реакцій не рекомендується при використанні препарату з метою профілактики.

У разі появи побічних реакцій, пов’язаних із лікуванням, слід розглянути можливість припинити застосування вориконазолу та розпочати застосування альтернативних протигрибкових засобів (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами. Фенітоїн можна застосовувати одночасно з вориконазолом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу з 200 мг до 400 мг 2 рази на добу перорально (зі 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше 40 кг) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінації вориконазолу та рифабутину слід при можливості уникати. Але у разі нагальної потреби застосування такої комбінації підтримуючу дозу вориконазолу можна збільшити з 200 мг до 350 мг 2 рази на добу перорально (зі 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше 40 кг) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасно з вориконазолом можна застосовувати ефавіренз за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 400 мг кожні 12 годин та зниження дози ефавірензу на 50 %, тобто до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід застосовувати початкову дозу ефавірензу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку. Немає необхідності в корекції дози пацієнтам літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок. Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетичні властивості вориконазолу при його пероральному застосуванні. Немає необхідності у корекції дози препарату пацієнтам із порушеннями функцій нирок від помірного до тяжкого ступеня (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кількість вориконазолу, що виводиться протягом сеансу гемодіалізу тривалістю 4 години, недостатня для виникнення необхідності в корекції дози препарату.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (клас А або В за класифікацією Чайлда–П'ю) рекомендовано застосовувати звичайні режими навантажувальних доз, при цьому підтримуючу дозу необхідно зменшити вдвічі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дослідження застосування вориконазолу пацієнтам із тяжким хронічним цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) не проводили.

Інформація щодо безпеки вориконазолу при застосуванні пацієнтам із відхиленнями у результатах печінкових проб (аспартаттрансаміназа (АСТ), аланінтрансаміназа (АЛТ), лужна фосфатаза та загальний білірубін більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) обмежена.

Застосування вориконазолу асоціювалося з підвищенням рівня показників функцій печінки та клінічними ознаками ураження печінки, такими як жовтяниця, тому застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функцій печінки тяжкого ступеня слід лише тоді, коли користь переважає потенційний ризик. Слід здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами із порушенням функції печінки щодо розвитку токсичних ефектів препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти.

Препарат застосовувати дітям від 2 років. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 2 років не встановлені.

Дітям віком 2–12 років та дітям віком 12–14 років із масою тіла < 50 кг рекомендується така схема лікування:

Таблиця 5.

Схема застосування	*Внутрішньовенно*	*Перорально*
Навантажувальна доза (протягом перших 24 годин)	9 мг/кг кожні 12 годин	Не рекомендується
Підтримуюча доза (після перших 24 годин)	8 мг/кг 2 рази на добу	9 мг/кг 2 рази на добу (максимальна доза становить 350 мг 2 рази на добу)

Рекомендується розпочинати терапію із внутрішньовенного застосування, а можливість застосовувати препарат перорально слід розглянути лише після досягнення значущого клінічного покращення стану. Слід відзначити, що внутрішньовенна доза 8 мг/кг забезпечить експозицію вориконазолу, приблизно у 2 рази більшу за експозицію при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Дітям віком 12–14 років із масою тіла ≥ 50 кг та віком 15–17 років незалежно від маси тіла слід застосовувати такі ж самі дози вориконазолу, як і для дорослих.

Підбір дози дітям віком 2–12 років та дітям 12–14 років із масою тіла <50 кг. Якщо відповідь пацієнта на лікування недостатня, дозу препарату можна збільшувати по 1 мг/кг (або по 50 мг, якщо початково застосовували максимальну дозу 350 мг перорально). Якщо пацієнт не переносить лікування, дозу необхідно знижувати по 1 мг/кг (або по 50 мг, якщо початково застосовувалася максимальна доза 350 мг перорально).

Застосування препарату пацієнтам віком 2-12 років із нирковою або печінковою недостатністю не досліджували (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

Передозування.

У ході клінічних досліджень повідомляли про 3 випадки ненавмисного передозування. Усі 3 випадки спостерігалися у дітей при внутрішньовенному застосуванні препарату в дозі, до 5 разів вищій за рекомендовану. Єдиною побічною реакцією, про яку повідомлялося, була фотофобія тривалістю 10 хвилин. Антидот до вориконазолу невідомий.

Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. При передозуванні гемодіаліз може сприяти виведенню вориконазолу з організму.

Побічні реакції.

Профіль безпеки вориконазолу в дорослих ґрунтується на інформації з інтегрованої бази даних з безпеки, що охоплює більше 2000 осіб (включаючи 1603 дорослих пацієнти, які брали участь у терапевтичних дослідженнях) та ще 270 дорослих пацієнтів з досліджень профілактики. Ця група пацієнтів є достатньо різноманітною і включає пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кандидозом стравоходу та рефрактерними грибковими інфекціями, пацієнтів без нейтропенії з кандидемією або з аспергільозом та здорових добровольців.

До найпоширеніших побічних реакцій, про які повідомляли, належали погіршання зору, піреxсія, висипання, блювання, нудота, діарея, головний біль, периферичні набряки, аномальні результати печінкових проб, порушення дихання та біль у животі.

Загалом побічні реакції за своїм ступенем тяжкості були від легкого до помірного. Аналіз даних з безпеки не продемонстрував жодних клінічно значущих відмінностей залежно від віку, раси або статі.

Оскільки більшість досліджень були відкритими, нижче зазначено всі побічні реакції, що можуть мати причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням препарату. Побічні реакції

визначені на основі об’єднаних даних щодо 1873 дорослих пацієнтів, які брали участь у терапевтичних дослідженнях (1603) і дослідженнях профілактики (270). Побічні реакції наведені за системами і класами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000) та невідомо (неможливо оцінити, базуючись на наявній інформації). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зниження їх ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії.

Часто: синусит.

Нечасто: псевдомембранозний коліт.

Доброякісні, злоякісні та невстановлені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Часто: плоскоклітинна карцинома* або хвороба Боуена.

З боку крові та лімфатичної системи.

Часто: агранулоцитоз[1], панцитопенія, тромбоцитопенія[2], лейкопенія, анемія.

Нечасто: недостатність кісткового мозку, лімфаденопатія, еозинофілія.

Рідко: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

З боку імунної системи.

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: анафілактоїдні реакції.

З боку ендокринної системи.

Нечасто: недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз.

Рідко: гіпертиреоз.

Розлади метаболізму та харчування.

Дуже часто: периферичний набряк.

Часто: гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку психіки.

Часто: депресія, галюцинації, тривожність, безсоння, ажитація, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: судоми, синкопе, тремор, гіпертонія[3], парестезія, сонливість, запаморочення.

Нечасто: набряк головного мозку, енцефалопатія[4], екстрапірамідні розлади[5], периферична невропатія, атаксія, гіпестезія, дисгевзія.

Рідко: печінкова енцефалопатія, синдром Гійєна–Барре, ністагм.

З боку органів зору.

Дуже часто: погіршання зору[6].

Часто: крововиливи в сітківку.

Нечасто: розлади з боку зорового нерва[7], набряк диска зорового нерва[8], окулогірний криз, диплопія, склерит, блефарит.

Рідко: атрофія зорового нерва, помутніння рогівки.

З боку органів слуху та вестибулярної системи.

Нечасто: зниження слуху, вертиго, шум у вухах.

З боку серця.

Часто: надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія.

Нечасто: фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, надшлуночкова тахікардія.

Рідко: шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпотензія, флебіт.

Нечасто: тромбофлебіт, лімфангіт.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: утруднене дихання[9].

Часто: гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея, блювання, біль у животі, нудота.

Часто: хейліт, диспепсія, запор, гінгівіт.

Нечасто: перитоніт, панкреатит, набряк язика, дуоденіт, гастроентерит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже часто: відхилення від норми результатів печінкових проб.

Часто: жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит[10].

Нечасто: печінкова недостатність, гепатомегалія, холецистит, жовчокам’яна хвороба.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: висипання.

Часто: ексфоліативний дерматит, алопеція, макулопапульозні висипання, свербіж, фототоксичність, еритема.

Нечасто: синдром Стівенса–Джонсона (SJS), пурпура, кропив’янка, алергічний дерматит, папульозні висипання, макульозні висипання, екзема.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (TEN), реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), ангіоневротичний набряк, актинічний кератоз*, псевдопорфірія, мультиформна еритема, псоріаз, токсидермія.

Невідомо: шкірний червоний вовчак*, веснянки*, лентиго*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Часто: біль у спині.

Нечасто: артрит, періостит*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Часто: гостра ниркова недостатність, гематурія.

Нечасто: некроз ниркових канальців, протеїнурія, нефрит.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Дуже часто: пірексія.

Часто: біль у грудях, набряк обличчя[11], астенія, озноб.

Нечасто: реакція у місці введення, грипоподібні захворювання.

Результати досліджень.

Часто: підвищення рівня креатиніну в крові.

Нечасто: підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня холестерину в крові.

* Побічні реакції, виявлені після виходу препарату на ринок.

[1] Включаючи фебрильну нейтропенію та нейтропенію.

[2] Включаючи імунну тромбоцитопенічну пурпуру.

[3] Включаючи ригідність потиличних м’язів і тетанію.

[4] Включаючи гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та метаболічну енцефалопатію.

[5] Включаючи акатизію та паркінсонізм.

[6] Див. пункт «Погіршання зору» в розділі «Побічні реакції».

[7] Після виходу препарату на ринок повідомляли про тривалий неврит зорового нерва (див. розділ «Особливості застосування»).

[8] Див. розділ «Особливості застосування».

[9] Включаючи задишку та задишку при фізичному навантаженні.

[10] Включаючи медикаментозне ураження печінки, токсичний гепатит, ураження клітин печінки та гепатотоксичність.

[11] Включаючи набряк навколо очей, набряк губ і набряк рота.

Погіршання зору. У ході клінічних та терапевтичних досліджень дуже часто спостерігалося погіршання зору (зокрема нечіткість зору, фотофобія, хлоропсія, хроматопсія, кольорова сліпота, ціанопсія, розлади з боку органів зору, наявність у полі зору райдужних кіл гало, нічна сліпота, осцилопсія, фотопсія, мерехтлива скотома, зниження гостроти зору, зорова яскравість, випадіння поля зору, плаваючі помутніння склистого тіла та ксантопсія), пов’язане із застосуванням вориконазолу. Таке погіршання зору мало оборотний характер і в більшості випадків спонтанно зникало протягом 60 хвилин; клінічно значущих довготривалих реакцій з боку зору не спостерігалося. Після багаторазового застосування вориконазолу повідомляли про послаблення симптомів. Випадки погіршання зору в цілому були легкими, рідко призводили до відміни препарату та не асоціювалися з тривалими остаточними реакціями. Погіршання зору може бути пов’язане з високими концентраціями у плазмі крові та/або дозами препарату. Механізм виникнення розладів зору невідомий, хоча, найвірогідніше, препарат впливає на сітківку. Застосування вориконазолу спричиняло зниження амплітуди хвиль на електроретинограмі під час клінічного дослідження впливу вориконазолу на функцію сітківки з участю здорових добровольців. Зміни на електроретинограмі не прогресували протягом 29 днів терапії та повністю зникали після відміни вориконазолу.

Після виходу препарату на ринок повідомляли про тривалі побічні реакції з боку органів зору, див. розділ «Особливості застосування».

Реакції з боку шкіри. У пацієнтів, які застосовували вориконазол у ході клінічних досліджень, дуже часто спостерігалися реакції з боку шкіри, але такі пацієнти одночасно застосовували багато інших лікарських засобів для лікування основного тяжкого захворювання. Більшість висипань були легкими або помірними за ступенем тяжкості. Однак також повідомляли про важкі шкірні побічні реакції (SCAR), такі як синдром Стівенса–Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними під час використання вориконазолу. У разі появи висипань слід проводити ретельний моніторинг, а при прогресуванні уражень слід припинити застосування препарату.

При розвитку висипань слід ретельно спостерігати за станом пацієнта, а у разі прогресування уражень застосування вориконазолу слід припинити.

Повідомляли про рідкісні випадки розвитку серйозних реакцій фоточутливості, таких як веснянки, лентиго та актинічний кератоз, особливо протягом тривалого застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про випадки плоскоклітинної карциноми у пацієнтів, які застосовували вориконазол впродовж тривалого часу; механізм цього явища не встановлений (див. розділ

«Особливості застосування»).

Функціональні проби печінки. При застосуванні вориконазолу в ході клінічного дослідження загальна частота випадків підвищення у > 3 рази від верхньої межі норми (не обов'язково вважалося побічною реакцією) рівня трансаміназ становила 18,0 % (319/1768) у дорослих і 25,8 % (73/283) у дітей, які застосовували вориконазол для терапії та профілактики. Відхилення від норми показників функції печінки може бути пов'язано з високими плазмовими концентраціями та/або дозами препарату. Більшість відхилень від норми показників функції печінки зникали під час подальшого застосування препарату без корекції його дози або після корекції дози, включаючи відміну препарату.

У пацієнтів з іншими тяжкими основними захворюваннями застосування вориконазолу було пов'язане з випадками серйозних гепатотоксичних реакцій. Такі реакції включали жовтяницю, гепатит і печінкову недостатність із летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Профілактика.

У відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні застосування вориконазолу та ітраконазолу з метою первинної профілактики дорослими та підлітками, що є реципієнтами алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції остаточне припинення застосування вориконазолу у зв'язку з побічними реакціями спостерігалося у 39,3 % пацієнтів порівняно з 39,6 % пацієнтів у групі прийому ітраконазолу.

Пов'язані з лікуванням побічні реакції з боку печінки призвели до остаточного припинення застосування досліджуваного препарату у 50 пацієнтів (21,4 %), які отримували вориконазол, і у 18 пацієнтів (7,1 %), які отримували ітраконазол.

Діти. Безпеку вориконазолу вивчали з участю 288 дітей віком 2–12 років (169) та віком від 12 до 18 років (119), які застосовували вориконазол для профілактики (183) та терапії (105) у ході клінічних досліджень. Безпеку вориконазолу також вивчали з участю 158 дітей у віці від 2 до 12 років у рамках благодійно-дослідницьких програм. У цілому профіль безпеки вориконазолу в дітей був аналогічним такому в дорослих. Однак спостерігалася тенденція, пов'язана з частішим виявленням підвищення рівня печінкових ферментів у дітей порівняно з дорослими (частота підвищення рівнів трансаміназ у дітей становила 14,2 % порівняно з 5,3 % у дорослих), відзначена у клінічних дослідженнях як побічна реакція. Постмаркетинговий досвід вказує на те, що у дітей частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими. У 22 пацієнтів віком до 2 років при застосуванні вориконазолу в рамках благодійно-дослідницької програми повідомляли про наступні побічні реакції, причинно-наслідковий зв'язок яких із вориконазолом не може бути виключений: реакції фоточутливості (1), аритмія (1), панкреатит (1), підвищення рівня білірубіну в крові (1), підвищення рівня печінкових ферментів (1), висипання (1) та набряк диска зорового нерва (1). Також повідомляли про розвиток панкреатиту у дітей при застосуванні препарату у постмаркетинговий період.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Повідомляли про розвиток реакції фоточутливості, особливо протягом тривалого застосування препарату.

Повідомляли про випадки плоскоклітинної карциноми у пацієнтів, які застосовували вориконазол впродовж тривалого часу; механізм цього не встановлений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Постмаркетинговий досвід вказує на те, що у дітей частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія/

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.