

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА

(VORICONAZOLE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: voriconazole;

1 флакон містить вориконазолу 200 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілбетадекс; лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Вориконазол.

Код АТХ J02A C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Вориконазол – протигрибковий засіб групи триазолів. Основний механізм дії вориконазолу пов'язаний з пригніченням найважливішого етапу біосинтезу грибового ергостеролу – 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом Р450. Акумуляція 14-альфа-метилстеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу в клітинній мембрані грибків і обумовлює протигрибкову активність вориконазолу. Було продемонстровано, що вориконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 у ссавців.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні зв'язки

У ході 10 терапевтичних досліджень медіанне значення середньої та максимальної концентрації у плазмі окремих пацієнтів становило, відповідно, 2425 нг/мл (міжквартильний

діапазон 1193-4380 нг/мл) та 3742 нг/мл (міжквартильний діапазон 2027-6302 нг/мл). Позитивного взаємозв'язку між середньою, максимальною та мінімальною концентрацією вориконазолу в плазмі крові та його ефективністю в ході терапевтичних досліджень не виявлено, а дослідження такого зв'язку при профілактичному застосуванні не проводилося.

Фармакокінетичний та фармакодинамічний аналіз даних клінічних досліджень виявив позитивний зв'язок між концентрацією вориконазолу в плазмі та відхиленнями показників печінкових проб і порушеннями зору. Коригування дози у дослідженнях профілактичного застосування препарату не вивчалось.

Клінічна ефективність та безпека

У дослідженнях *in vitro* вориконазол демонструє протигрибкову активність широкого спектра проти різних видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу штам *C. krusei* і резистентні штами *C. glabrata* та *C. albicans*) та фунгіцидну активність проти всіх досліджених видів *Aspergillus*. Крім того, вориконазол *in vitro* демонструє фунгіцидну активність проти нових патогенних грибків, включаючи *Scedosporium* та *Fusarium*, які характеризуються обмеженою чутливістю до існуючих протигрибкових засобів.

Клінічна ефективність (із частковою або повною відповіддю) була продемонстрована при інфекціях, спричинених різними видами *Aspergillus*, у тому числі *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; різними видами *Candida*, у т. ч. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*; деякими штамми *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* та *C. guilliermondii*, різними видами *Scedosporium*, у т. ч. *S. apiospermum*, *S. prolificans*, та різними видами *Fusarium*.

Інші грибові інфекції (часто як з частковою, так і з повною відповіддю) включають окремі випадки інфекцій, спричинених 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*, у т. ч. *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* та різними видами *Trichosporon*, включаючи *T. beigeli*.

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

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

Межі чутливості

Перед тим, як розпочати терапію, необхідно отримати зразки грибової культури та провести інші відповідні лабораторні дослідження (серологічні, гістопатологічні) для виділення та ідентифікації збудників захворювання. Терапію можна розпочати до того, як стануть відомі результати культуральних та лабораторних досліджень; проте, щойно результати стануть доступними, слід відповідним чином скоригувати антиінфекційну терапію.

До видів, що найчастіше спричиняють інфекційні захворювання у людей, належать *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* та *C. krusei*, причому для всіх цих видів мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) вориконазолу зазвичай становить менше 1 мг/л.

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

Межі чутливості EUCAST

Види <i>Candida</i>	Граничні значення МІК (мг/л)	
	≤ S (Чутливий)	> R (Резистентний)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Доказові дані недостатні	
<i>Candida krusei</i> ³	Доказові дані недостатні	
Інші види <i>Candida</i> ⁴	Доказові дані недостатні	

¹ Штами зі значеннями МІК, що перевищують межі чутливості (S), зустрічаються рідко або про них ще не повідомлялося. Ідентифікацію будь-якого з таких ізолятів та тестування його чутливості до протимікробних засобів необхідно виконати повторно, і у випадку підтвердження результату ізолят повинен бути направлений до референтної лабораторії.

² У клінічних дослідженнях відповідь на вориконазол у пацієнтів з інфекціями, спричиненими *C. glabrata*, була на 21 % нижчою порівняно з *C. albicans*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*. *In vitro* дані продемонстрували незначне збільшення резистентності *C. glabrata* до вориконазолу.

³ У клінічних дослідженнях відповідь на вориконазол у пацієнтів з інфекціями, спричиненими *C. krusei*, була подібною до відповіді *C. albicans*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*. Однак, оскільки для аналізу EUCAST було доступно лише 9 випадків такої інфекції, на сьогоднішній день недостатньо доказових даних для встановлення клінічних меж чутливості для *C. krusei*.

⁴ EUCAST не встановив для вориконазолу меж чутливості, що не залежать від виду збудника.

Клінічний досвід

У цьому розділі успішним результатом визнається повна або часткова відповідь.

Інфекції, спричинені різними видами *Aspergillus* – ефективність препарату у пацієнтів з аспергільозом, які мають погані прогнози

Вориконазол *in vitro* продемонстрував фунгіцидну активність проти різних видів *Aspergillus*. Ефективність та покращення показників виживаності при застосуванні вориконазолу порівняно з традиційним амфотерицином В у первинній терапії гострого інвазивного аспергільозу були продемонстровані у відкритому, рандомізованому, багатоцентровому дослідженні за участю 277 пацієнтів з імунodefіцитом, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Вориконазол застосовувався внутрішньовенно, при цьому навантажувальна доза становила 6 мг/кг кожні 12 годин протягом 24 годин з подальшою підтримуючою дозою 4 мг/кг кожні 12 годин протягом щонайменше 7 днів. Після цього допускався перехід на пероральне застосування засобу у дозі 200 мг кожні 12 годин. Середня тривалість лікування вориконазолом при внутрішньовенному застосуванні становила 10 днів (при діапазоні 2-85 днів). Середня тривалість перорального застосування вориконазолу після завершення внутрішньовенної терапії вориконазолом становила 76 днів (при діапазоні 2-232 дні).

Задовільна глобальна відповідь (повне або часткове зникнення усіх характерних симптомів, ознак, радіографічних/бронхоскопічних відхилень, наявних на вихідному рівні), спостерігалася у 53 % пацієнтів, які застосовували вориконазол, порівняно з 31 % пацієнтів, які приймали препарат порівняння. Коефіцієнт 84-денної виживаності при застосуванні вориконазолу був статистично значно вищим, ніж при застосуванні препарату порівняння, при цьому було продемонстровано клінічно і статистично значущу перевагу на користь вориконазолу як щодо часу до летального випадку, так і щодо часу до припинення застосування препарату через токсичність.

Це дослідження підтвердило результати одного з попередніх проспективних досліджень, яке продемонструвало позитивний результат у пацієнтів, у яких поганий прогноз був обумовлений факторами ризику, включаючи реакцію «трансплантат проти хазяїна» та, особливо, церебральні інфекції (які зазвичай супроводжуються майже 100 % летальними випадками).

Дослідження включало церебральний, синусовий, легеневий та дисемінований аспергільоз у пацієнтів з трансплантацією кісткового мозку та солідних органів, злоякісними захворюваннями крові, раком та СНІД.

Кандидемія, що не супроводжується нейтропенією

Ефективність вориконазолу порівняно зі схемою лікування амфотерицином В з подальшим застосуванням флуконазолу при первинному лікуванні кандидемії була продемонстрована у

відкритому порівняльному дослідженні. У дослідження було включено 370 пацієнтів без нейтропенії (віком від 12 років) з підтвердженою кандидемією, з яких 248 застосовували вориконазол. У 9 пацієнтів із групи вориконазолу та у 5 з групи амфотерицину В із подальшим застосуванням флуконазолу відзначалася мікологічно підтверджена інфекція глибоких тканин. Пацієнти з нирковою недостатністю виключалися з дослідження. В обох терапевтичних групах середня тривалість лікування становила 15 днів. При первинному аналізі успішна відповідь оцінювалася Комісією з контролю даних, для членів якої інформація щодо досліджуваного лікарського засобу була замаскована. Успішна відповідь визначалася як зникнення/зменшення усіх клінічних ознак та симптомів інфекції з ерадикацією *Candida* у крові та інфікованих ділянках глибоких тканин через 12 тижнів після завершення лікування. Пацієнти, які не пройшли оцінку через 12 тижнів після завершення лікування, вважалися такими, що потерпіли терапевтичну невдачу. У цьому аналізі успішна відповідь спостерігалася у 41 % пацієнтів в обох терапевтичних групах.

У вторинному аналізі, в якому застосовувалися оцінки Комісії з контролю даних на останній контрольний момент (завершення лікування або 2, 6 чи 12 тижнів після завершення терапії) показники успішної відповіді при застосуванні вориконазолу та схеми лікування амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу становили 65 % та 71 % відповідно. Оцінку дослідниками успішного результату в кожний з контрольних моментів часу наведено в наступній таблиці 1.

Таблиця 1

Момент часу	Вориконазол (N=248)	Амфотерицин В → флуконазол (N=122)
Час після завершення лікування	178 (72 %)	88 (72 %)
Через 2 тижні після ЗЛ	125 (50 %)	62 (51 %)
Через 6 тижнів після ЗЛ	104 (42 %)	55 (45 %)
Через 12 тижнів після ЗЛ	104 (42 %)	51 (42 %)

Тяжкі інфекції, спричинені грибком роду *Candida*, які важко піддаються лікуванню

У дослідженні брали участь 55 пацієнтів з тяжкими системними інфекціями, спричиненими грибком *Candida*, які важко піддаються лікуванню (у т. ч. кандидемія, дисемінований кандидоз та інші інвазивні кандидози), та щодо яких попередня протигрибкова терапія, зокрема, флуконазолом, виявилася неефективною. Успішна відповідь відзначалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова). При лікуванні флуконазол-резистентних інфекцій, спричинених грибками, що не належать до виду *albicans*, успішний результат відзначався у 3/3 пацієнтів з інфекціями, спричиненими *C. krusei* (повна відповідь) та у 6/8 пацієнтів з інфекціями, спричиненими *C. glabrata* (5 повних відповідей, 1 часткова). Клінічна ефективність підтверджувалася обмеженими даними щодо чутливості збудників до протигрибкових препаратів.

Інфекції, спричинені видами *Scedosporium* та *Fusarium*

Вориконазол продемонстрував ефективність проти таких рідкісних грибових патогенів:

Різні види *Scedosporium*. Успішна відповідь на лікування вориконазолом спостерігалася у 16 з 28 пацієнтів (6 повних відповідей, 10 часткових) з інфекціями, спричиненими *S. apiospermum*, та у 2 із 7 пацієнтів (в обох випадках – часткова відповідь) з інфекціями, спричиненими

S. prolificans. Крім того, успішна відповідь спостерігалася у 1 з 3 пацієнтів з інфекціями, спричиненими більше ніж одним мікроорганізмом, включаючи різні види *Scedosporium*.

Різні види *Fusarium*. У 7 з 17 пацієнтів лікування вориконазолом було успішним (3 повних відповіді, 4 часткових). З цих 7 пацієнтів у 3 була дисемінована інфекція ока, у 1 – інфекція синусових пазух і у 3 – дисемінована інфекція. У решти 4 пацієнтів з фузаріозом була інфекція, спричинена кількома мікроорганізмами, при цьому у 2 з них відзначався успішний результат.

Більшість пацієнтів, які отримували вориконазол для лікування перелічених вище рідкісних інфекцій, мали непереносимість або погано піддавалися попередній протигрибковій терапії.

Первинна профілактика інвазивних грибкових інфекцій – ефективність препарату у реципієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) без попередньої підтвердженої або можливої інвазивної грибкової інфекції (ІГІ)

Вориконазол порівнювався з ітраконазолом як первинна профілактика у відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні реципієнтів алогенної ТГСК дорослого та підліткового віку без попередньої підтвердженої або можливої ІГІ. Успіх визначався як здатність продовжувати профілактичне застосування досліджуваного лікарського засобу протягом 100 днів після ТГСК (без переривань > 14 днів) та виживаність без підтвердженої або можливої ІГІ протягом 180 днів після ТГСК. Модифікована популяція усіх рандомізованих пацієнтів включала 465 реципієнтів алогенної ТГСК, причому 45 % пацієнтів мали гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ).

З усіх пацієнтів 58 % підлягали застосуванню мієлоаблативних режимів кондиціонування. Профілактичне застосування досліджуваного лікарського засобу починалося одразу після ТГСК: 224 пацієнти отримували вориконазол і 241 – ітраконазол. Середня тривалість профілактичного застосування досліджуваного лікарського засобу у популяції всіх рандомізованих пацієнтів становила 96 днів для вориконазолу і 68 днів – для ітраконазолу.

Показники успіху та інші вторинні кінцеві точки представлено в таблиці 2

Таблиця 2

Кінцеві точки дослідження	Вориконазол N=224	Ітраконазол N=241	Різниця у кількості та 95 % довірчий інтервал (ДІ)	Значення р
Успіх на 180-й день*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**

* Первинна кінцева точка дослідження.

** Різниця у кількості, 95 % ДІ та значення р, отримані після поправки на рандомізацію.

У таблиці 3 наведено частоту виникнення нових ІГІ до 180-го дня та первинну кінцеву точку дослідження у вигляді успіху на 180-й день у пацієнтів з ГМЛ та мієлоаблативними режимами кондиціонування відповідно

Таблиця 3

ГМЛ

Кінцеві точки дослідження	Вориконазол (N=98)	Ітраконазол (N=109)	Різниця у кількості та 95 % довірчий інтервал (ДІ)
Нові ІГІ - 180-й день	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %)**
Успіх на 180-й день*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)**

* Первинна кінцева точка дослідження.

** При застосуванні допустимої межі у 5 % демонструється не нижча ефективність.

*** Різниця у кількості, 95 % ДІ, отримані після поправки на рандомізацію.

Міелоаблативні режими кондиціонування

Кінцеві точки дослідження	Вориконазол (N=125)	Ітраконазол (N=143)	Різниця у кількості та 95 % довірчий інтервал (ДІ):
Нові ІГІ - 180-й день	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %)**
Успіх на 180-й день*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1% (8,5 %, 31,7 %)**

* Первинна кінцева точка дослідження.

** При застосуванні допустимої межі у 5 % демонструється не нижча ефективність.

*** Різниця у кількості, 95 % ДІ, отримані після поправки на рандомізацію.

Вторинна профілактика ІГІ - ефективність у реципієнтів ТГСК з попередньою підтвердженою або можливою ІГІ

Застосування вориконазолу для вторинної профілактики вивчалось у відкритому непорівняльному багатоцентровому дослідженні дорослих реципієнтів алогенної ТГСК з попередньою підтвердженою або можливою ІГІ. Первинною кінцевою точкою була частота виникнення підтвердженої або можливої ІГІ протягом першого року після ТГСК. Популяція усіх рандомізованих пацієнтів включала 40 осіб із попередньою ІГІ, у тому числі 31 особа - з аспергільозом, 5 - з кандидозом і 4 - з іншими ІГІ. Середня тривалість застосування досліджуваного лікарського засобу для профілактики у популяції всіх рандомізованих пацієнтів становила 95,5 днів.

Підтверджені або можливі ІГІ виникли у 7,5 % (3/40) пацієнтів протягом першого року після ТГСК, у тому числі 1 випадок кандидемії, 1 випадок сцедоспориозу (в обох випадках рецидив попередньої ІГІ) і один випадок зигомікозу. Коефіцієнт виживаності на 180-й день становив 80,0 % (32/40), а річний показник - 70,0 % (28/40).

Тривалість лікування

У ході клінічних досліджень 705 пацієнтів застосовували вориконазол протягом понад 12 тижнів, з них 164 пацієнти застосовували препарат понад 6 місяців.

Діти

61 пацієнт у віці від 9 місяців до 15 років, що мав підтверджені або можливі ІГІ, отримували лікування вориконазолом. До цієї категорії належали 34 пацієнти віком від 2 до 12 років та 20 пацієнтів віком 12-15 років.

У більшості пацієнтів (57/61) попередня протигрибкова терапія не дала результатів. Терапевтичні дослідження включали 5 пацієнтів віком 12-15 років, решта пацієнтів отримували вориконазол у рамках благойдійно-дослідницьких програм застосування засобу. Основними захворюваннями у цих пацієнтів були злоякісні захворювання крові (27 пацієнтів) та хронічний гранулематоз (14 пацієнтів). Найбільш поширеною грибовою інфекцією був аспергільоз (43/61; 70 %).

Клінічні дослідження, у яких оцінювався інтервал QTc

Для оцінки впливу дослідних засобів на інтервал QT_c здорових добровольців було проведено плацебо-контрольоване, рандомізоване перехресне дослідження із разовим застосуванням досліджуваного препарату. У ході дослідження застосовувалися 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 спостерігалось.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики

Фармакокінетика вориконазолу визначалася у здорових добровольців, представників окремих груп пацієнтів та хворих осіб. При пероральному застосуванні препарату у дозі 200 мг або 300 мг двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів з ризиком аспергільозу (переважно у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичних або гемопоетичних тканин) фармакокінетичні характеристики полягали у швидкій та стійкій абсорбції, акумуляції та нелінійній фармакокінетиці та узгоджувалися з результатами, отриманими у здорових добровольців.

Фармакокінетика вориконазолу не є лінійною через інтенсивність його метаболізму. При збільшенні дози спостерігається більше, ніж пропорційне, підвищення експозиції. Згідно з оцінками, у середньому збільшення пероральної дози з 200 мг двічі на добу до 300 мг двічі на добу спричиняє 2,5-разове підвищення експозиції (AUC_τ). Пероральна підтримуюча доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) забезпечує експозицію вориконазолу, подібну до експозиції, яка досягається при застосуванні дози 3 мг/кг внутрішньовенно. Пероральна підтримуюча доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) забезпечує таку саму експозицію, як доза 4 мг/кг при внутрішньовенному застосуванні. При застосуванні рекомендованих внутрішньовенних або пероральних навантажувальних доз концентрація препарату в плазмі крові, наближена до рівноважного стану, досягається протягом перших 24 годин після прийому дози. Без навантажувальної дози акумуляція відбувається протягом багаторазового застосування доз препарату двічі на добу, при цьому рівноважна концентрація вориконазолу в плазмі крові у більшості досліджуваних досягається до 6-го дня.

Безпечна тривалість застосування гідроксипропілбетадексу у людини становить лише 21 день (250 мг/кг/добу).

Абсорбція

Після перорального застосування вориконазол швидко та майже повністю абсорбується, при

цьому максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається через 1-2 години після прийому дози. Абсолютна біодоступність вориконазолу після перорального застосування становить 96 %. При багаторазовому застосуванні вориконазолу з їжею з високим вмістом жирів $C_{\max}$ та AUC_t знижувалися на 34 % та 24 % відповідно. Зміни pH у шлунку не впливають на абсорбцію вориконазолу.

Розподіл

Об'єм розподілу вориконазолу в рівноважному стані становить 4,6 л/кг, що свідчить про його широкий розподіл у тканинах. Зв'язування з білками плазми крові становить 58 %.

Зразки спинномозкової рідини, отримані у 8 пацієнтів, що брали участь у програмі благойдно-дослідницького застосування препарату, продемонстрували, що у всіх зразках визначаються концентрації вориконазолу.

Метаболізм

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вориконазол метаболізується в печінці ізоферментами цитохрому P450 – CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4.

Вориконазол характеризується високою міжіндивідуальною варіабельністю фармакокінетики.

У дослідженнях *in vivo* було продемонстровано, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15-20 % пацієнтів азіатського походження буде властивий повільний метаболізм цього препарату. Серед представників європеїдної та негроїдної раси кількість осіб з повільним метаболізмом становить 3-5 %. Дослідження, проведені за участю здорових добровольців європеїдної раси та японців, продемонстрували, що у «повільних метаболізаторів» експозиція вориконазолу (AUC_t) в середньому в 4 рази вища, ніж у гомозиготних «швидких метаболізаторів» вориконазолу. Гетерозиготні «швидкі метаболізатори» мають в середньому вдвічі вищу експозицію вориконазолу, ніж гомозиготні «швидкі метаболізатори».

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

Елімінація

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 визначається приблизно 80 % радіоактивності після багаторазового внутрішньовенного застосування препарату та 83 % – після багаторазового перорального застосування. Більша частина (> 94 %) радіоактивних речовин виводиться з організму протягом перших 96 годин як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування препарату.

Період напіввиведення вориконазолу у кінцевій фазі елімінації залежить від дози та становить приблизно 6 годин після перорального застосування 200 мг препарату. Через нелінійну фармакокінетику період напіввиведення у кінцевій фазі не використовується для оцінки акумуляції або елімінації вориконазолу.

Фармакокінетика у окремих групах пацієнтів

Стать

У дослідженні із застосуванням багаторазових пероральних доз препарату $C_{\max}$ та AUC_t у здорових молодих жінок були, відповідно, на 83 % та 113 % вище, ніж у здорових молодих чоловіків (18-45 років). У тому самому дослідженні не було виявлено значної різниці у $C_{\max}$ та AUC_t між здоровими чоловіками літнього віку та здоровими жінками літнього віку (≥ 65 років).

У клінічних дослідженнях не здійснювалося коригування дози залежно від статі. Профіль безпеки та концентрація препарату в плазмі крові були подібними у чоловіків та жінок. Отже, немає потреби у коригуванні дози препарату залежно від статі.

Пацієнти літнього віку

У дослідженні із застосуванням багаторазових пероральних доз препарату $C_{\max}$ та AUC_t у здорових чоловіків літнього віку (≥ 65 років) були, відповідно, на 61 % та 86 % вище, ніж у здорових молодих чоловіків (18-45 років). Не було виявлено значної різниці у $C_{\max}$ та AUC_t між здоровими жінками літнього віку (≥ 65 років) та здоровими молодими жінками (18-45 років).

У терапевтичних дослідженнях не здійснювалося коригування дози залежно від віку. Спостерігався зв'язок між концентрацією в плазмі крові та віком. Профіль безпеки вориконазолу у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку був подібним, отже, немає потреби в коригуванні дози пацієнтам літнього віку.

Діти

Рекомендовані дози для пацієнтів дитячого та підліткового віку базуються на популяційному фармакокінетичному аналізі даних, отриманих у 112 дітей з імунодефіцитом віком від 2 до 12 років та 26 підлітків віком від 12 до 17 років. У ході 3 фармакокінетичних досліджень за участю дітей оцінювалися багаторазові внутрішньовенні дози у 3, 4, 6, 7 та 8 мг/кг двічі на добу та багаторазові пероральні дози (із застосуванням порошку для пероральних суспензій) 4 мг/кг, 6 мг/кг та 200 мг двічі на добу. В одному фармакокінетичному дослідженні за участю підлітків оцінювалися внутрішньовенні навантажувальні дози у 6 мг/кг двічі на добу в 1-й день з подальшим внутрішньовенним застосуванням дози 4 мг/кг двічі на добу та пероральним прийомом таблеток 300 мг двічі на добу. Порівняно з дорослими, у пацієнтів дитячого віку спостерігалася більш значна міжіндивідуальна варіабельність.

Порівняння фармакокінетичних даних у дітей та дорослих свідчить, що прогнозована загальна експозиція (AUC_t) у дітей після застосування внутрішньовенної навантажувальної дози 9 мг/кг була порівнянною з експозицією у дорослих пацієнтів після застосування внутрішньовенної навантажувальної дози 6 мг/кг. Прогнозована загальна експозиція у дітей після внутрішньовенного застосування підтримуючих доз 4 та 8 мг/кг двічі на добу була порівнянною з експозицією у дорослих після внутрішньовенного застосування доз 3 та 4 мг/кг двічі на добу відповідно. Прогнозована загальна експозиція у дітей після застосування пероральної підтримуючої дози 9 мг/кг (максимум 350 мг) двічі на добу була порівнянною з експозицією у дорослих після застосування дози 200 мг перорально двічі на добу. При внутрішньовенному введенні дози 8 мг/кг експозиція вориконазолу приблизно вдвічі вища, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Більш висока внутрішньовенна підтримуюча доза для дітей порівняно з дорослими, пов'язана з вищою елімінаційною здатністю у дітей через більше співвідношення маси печінки та загальної

маси тіла. Проте біодоступність при пероральному застосуванні може бути обмеженою у пацієнтів дитячого віку з мальабсорбцією та дуже низькою для свого віку масою тіла. У такому випадку рекомендується внутрішньовенне застосування вориконазолу.

Експозиція вориконазолу у більшості пацієнтів підліткового віку була порівнянною з експозицією у дорослих, які використовували такі самі схеми дозування. Проте у деяких молодших підлітків з низькою масою тіла спостерігалася нижча експозиція вориконазолу порівняно з дорослими. Імовірно, у таких пацієнтів метаболізм вориконазолу відбувається як у дитячому організмі, а не як в організмі підлітків або дорослих людей. Враховуючи дані популяційного фармакокінетичного аналізу, 12-14-річним підліткам з масою тіла менше 50 кг слід застосовувати дитячі дози.

Порушення функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок середнього або тяжкого ступеня (рівень сироваткового креатиніну $> 2,5$ мг/дл) відбувається акумуляція гідроксипропілбетадексу.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок фармакокінетичний профіль гідроксипропілбетадексу, що входить до складу вориконазолу, характеризується коротким періодом напіввиведення (1-2 години) та відсутністю акумуляції після послідовного застосування добових доз. У здорових добровольців досліджень та в пацієнтів із нирковою недостатністю будь-якого ступеня тяжкості більша частина ($> 85\%$) дози гідроксипропілбетадексу у (8 г) виводиться із сечею. У осіб з легким, середнім та тяжким ступенем порушення функції нирок період напіввиведення перевищував нормальні значення приблизно у 2, 4 та 6 разів відповідно. У таких пацієнтів послідовні інфузії можуть призвести до акумулювання гідроксипропілбетадексу аж до досягнення рівноважного стану. Гідроксипропілбетадекс виводиться з організму при гемодіалізі, при цьому кліренс становить $37,5 \pm 24$ мл/хв.

Порушення функції печінки

Після разової пероральної дози (200 мг) AUC була на 233 % вищою у пацієнтів з легким або середнім ступенем цирозу печінки (класи А і В за класифікацією Чайлда-П'ю) порівняно з добровольцями досліджень з нормальною функцією печінки. Порушення функції печінки не впливало на зв'язування вориконазолу з білками.

У дослідженні багаторазових пероральних доз AUC_T була однаковою у пацієнтів з цирозом печінки середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) при застосуванні підтримуючої дози 100 мг двічі на добу та у добровольців досліджень з нормальною функцією печінки при застосуванні дози 200 мг двічі на добу. Фармакокінетичних даних щодо пацієнтів з цирозом печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вориконазол – протигрибковий засіб широкого спектра дії групи триазолів, що призначається дорослим та дітям віком від 2 років для лікування:

– інвазивного аспергільозу;

- кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;
- резистентних до флуконазолу тяжких інвазивних інфекцій, спричинених збудниками виду *Candida* (включаючи *C. krusei*);
- тяжких грибкових інфекцій, спричинених збудниками видів *Scedosporium* та *Fusarium*.

Вориконазол слід застосовувати, у першу чергу, пацієнтам з прогресуючими інфекціями, що потенційно загрожують життю.

Препарат призначений також для профілактики інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у реципієнтів із групи високого ризику.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування зі субстратами CYP3A4 (терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом та хінідином), оскільки при цьому збільшується концентрація зазначених лікарських засобів у плазмі, що може призвести до подовження інтервалу QTc, а у деяких випадках – до шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з рифампіцином, карбамазепіном та фенobarбіталом, оскільки ці лікарські засоби можуть значно знизити концентрацію вориконазолу у плазмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг або більше 1 раз на добу, оскільки при таких дозах ефавіренз значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі крові здорових добровольців досліджень. Вориконазол, у свою чергу, значно підвищує концентрацію ефавірензу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», щодо зниження доз див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з високими дозами ритонавіру (400 мг та більше 2 рази на добу), оскільки при такій дозі ритонавір значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі здорових суб'єктів досліджень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», щодо зниження доз див. розділ «Особливості застосування»).

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

Одночасне застосування із сіролімусом, оскільки вориконазол може значно збільшити концентрацію сіролімусу у плазмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування зі звіробоєм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вориконазол інгібує активність і метаболізується за допомогою ізоферментів цитохрому P450: CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів здатні, відповідно, підвищувати або знижувати концентрацію вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол має потенціал підвищувати плазмові концентрації речовин, які метаболізуються цими ізоферментами цитохрому CYP450.

Якщо не зазначено інше, дослідження лікарської взаємодії проводилися за участю здорових дорослих добровольців чоловічої статі при багаторазовому пероральному застосуванні вориконазолу у дозі 200 мг 2 рази на добу (BID) до досягнення рівноважного стану. Результати узгоджуються з даними, отриманими в інших досліджуваних популяціях та при інших способах застосування.

Вориконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають препарати, здатні подовжити інтервал QTc. При наявності потенціалу вориконазолу підвищувати плазмові концентрації речовин, які метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістаміни, хінідин, цизаприд, пімозид), одночасне застосування протипоказане (див. нижче та розділ «Протипоказання»).

Таблиця взаємодії

Взаємодію вориконазолу з іншими лікарськими засобами продемонстровано в таблиці 4 (1 раз на добу – «QD», 2 рази на добу – «BID», 3 рази на добу «TID», не визначено – «н/в»). Напрямок стрілки щодо кожного фармакокінетичного параметра базується на 90 % довірчому інтервалі співвідношення середніх геометричних і означає: «знаходиться у межах діапазону 80-125 %» ($\leftrightarrow$), «нижче діапазону 80-125 %» ($\downarrow$), «вище діапазону 80-125 %» ($\uparrow$). Зірочка (*) означає двобічну взаємодію. AUC_t – площа під кривою протягом інтервалів між прийомами засобу, AUC_t – площа під кривою від нуля до певного часу t , $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою від нуля до нескінченності.

Взаємодії в таблиці 4 наведені у такому порядку: одночасне застосування протипоказане, одночасне застосування вимагає коригування дози і ретельного клінічного та/або біологічного спостереження, одночасне застосування не має значущих фармакокінетичних взаємодій, але може спричиняти клінічну зацікавленість у даній терапевтичній області.

Таблиця 4

Лікарський засіб (механізм взаємодії)	Взаємодія Середнє геометричне змін, %	Рекомендації щодо одночасного застосування
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин та терфенадин (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 фенobarбітал, мефobarбітал (потужні індуктори CYP450)	Незважаючи на відсутність відповідних досліджень, вірогідно, що карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть значно знижувати плазмові концентрації вориконазолу.	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* 300 мг 1 раз на добу одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу*	$C_{\max}$ ефавірензу ↑ 38 % AUC_t ефавірензу ↑ 44 % $C_{\max}$ вориконазолу ↓ 61 % AUC_t вориконазолу ↓ 77 % Порівняно з 600 мг ефавірензу 1 раз на добу: $C_{\max}$ ефавірензу ↔ AUC_t ефавірензу ↑ 17 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: $C_{\max}$ вориконазолу ↑ 23 % AUC_t 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 знизити до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід повернутися до початкової дози ефавірензу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»)
Алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін та дигідроерготамін (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, вориконазол може підвищувати плазмові концентрації алкалоїдів ріжків і призводити до розвитку ерготизму	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_t вориконазолу ↓ 78 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: $C_{\max}$ вориконазолу ↓ 4 % AUC_t вориконазолу ↓ 32 % $C_{\max}$ рифабутину ↑ 195 % AUC_t рифабутину ↑ 331 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: $C_{\max}$ вориконазолу ↑ 104 % AUC_t вориконазолу ↑ 87 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та рифабутину, якщо тільки користь не переважає ризик. Підтримуючу дозу вориконазолу можна підвищити до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 350 мг перорально 2 рази на добу (зі 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 рекомендований ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов'язаних із рифабутином (таких як увеїт)
Рифампіцин (потужний індуктор CYP450) 600 мг 1 раз на добу	$C_{\max}$ вориконазолу ↓ 93 % AUC_t 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_t ритонавіру ↔ $C_{\max}$ вориконазолу ↓ 66 % AUC_t вориконазолу ↓ 82 % $C_{\max}$ ритонавіру ↓ 25 % AUC_t ритонавіру ↓ 13 % $C_{\max}$ вориконазолу ↓ 24 % AUC_t 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 звіробоя (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»)
Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат р-глікопротеїну)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, вориконазол може спричинити значне підвищення плазмової концентрації еверолімусу	Одночасне застосування еверолімусу та вориконазолу не рекомендується, оскільки вориконазол може спричиняти значне підвищення концентрації еверолімусу (див. розділ «Особливості застосування»)

Флуконазол 200 мг 1 раз на добу (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4)	C_{max} вориконазолу ↑ 57 % AUC_t вориконазолу ↑ 79 % C_{max} флуконазолу – н/з AUC_t 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 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_t вориконазолу ↓ 69 % C_{max} фенітоїну ↑ 67 % AUC_t фенітоїну ↑ 81 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 34 % AUC_t вориконазолу ↑ 39 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не переважає ризик. При одночасному застосуванні фенітоїну та вориконазолу рекомендований 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»)
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 проводилися, 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

Бензодіазепіни, наприклад мідазолам, триазолам, алпразолам (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводилися, ймовірно, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації бензодіазепінів, що метаболізуються CYP3A4, та призводити до подовження седативного ефекту	Слід розглянути можливість зниження дози бензодіазепінів
Імуносупресанти (субстрати CYP3A4) Сиролімус разова доза 2 мг 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 раза, $AUC_{0-\infty}$ сиролімусу ↑ в 11 разів $C_{\max}$ циклоспорину ↑ 13 % AUC_t циклоспорину ↑ 70 % $C_{\max}$ такролімусу ↑ 117 % AUC_t такролімусу ↑ 221 %	Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання») 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 із 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 та підвищити його дозу згідно з показаннями

Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4) Оксикодон 10 мг разово	У незалежному опублікованому дослідженні: C_{max} оксикодону ↑ у 1,7 раза $AUC_{0-\infty}$ оксикодону ↑ у 3,6 раза	Слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідроксикодону). Рекомендується ретельний та частий моніторинг побічних реакцій, асоційованих із опіатами
Метадон (субстрат CYP3A4) 32-100 мг один раз на добу	C_{max} R-метадону (активного) ↑ 31 % AUC_t R-метадону (активного) ↑ 47 % C_{max} S-метадону ↑ 65 % AUC_t 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_t омепразолу ↑ 280 % C_{max} вориконазолу ↑ 15 % AUC_t вориконазолу ↑ 41 % Метаболізм інших інгібіторів протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, також може пригнічуватися вориконазолом, що може призвести до підвищення їх плазмових концентрацій	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_t етинілестрадіолу ↑ 61 % C_{max} норетистерону ↑ 15 % AUC_t норетистерону ↑ 53 % C_{max} вориконазолу ↑ 14 % AUC_t вориконазолу ↑ 46 %	Рекомендований 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-∞} альфентанілу ↑ в 6 разів У незалежному опублікованому дослідженні: AUC _{0-∞} фентанілу ↑ в 1,34 раза	Слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших структурно подібних до альфентанілу опіатів короткої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Рекомендований частий моніторинг щодо пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів
Статини, наприклад ловастатин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводилися, вориконазол, ймовірно, здатний підвищувати плазмові рівні статинів, що метаболізуються CYP3A4, що може призводити до рабдоміолізу	Рекомендовано розглянути можливість зниження дози статинів
Похідні сульфонілсечовини, наприклад толбутамід, гліпізид, глібурид (субстрати CYP2C9)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, вориконазол може підвищувати рівень похідних сульфонілсечовини у плазмі крові і, таким чином, спричиняти гіпоглікемію	Необхідний ретельний моніторинг рівня глюкози в крові. Рекомендовано розглянути доцільність зниження дози похідних сульфонілсечовини
Алкалоїди барвінку, наприклад вінкристин та вінбластин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводилися, відомо, що вориконазол може підвищувати рівень алкалоїдів барвінку у плазмі крові та призводити до розвитку нейротоксичних ефектів	Рекомендовано розглянути доцільність зниження дози алкалоїдів барвінку
Інші інгібітори ВІЛ-протеази, наприклад саквінавір, ампренавір та нелфінавір* (інгібітори CYP3A4)	Клінічні дослідження не проводилися. Результати досліджень <i>in vitro</i> свідчать про те, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази та метаболізм вориконазолу може пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази	Рекомендований ретельний моніторинг пацієнтів щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також – розглянути доцільність корекції дози

Інші нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), наприклад делавірдин, невірапін (субстрати та інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450)	Клінічні дослідження не проводилися. Дослідження <i>in vitro</i> 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	Рекомендований ретельний моніторинг щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також слід розглянути можливість корекції дози
Циметидин (неспецифічний інгібітор CYP450 та підвищує рН 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
Індінавір (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_{τ} мікофенолової кислоти ↔	Не вимагає корекції дози
Преднізолон (субстрат CYP3A4) 60 мг разово	C_{max} преднізону ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднізону ↑ 34 %	Не вимагає корекції дози
Ранітидин (підвищує рН шлункового соку) 150 мг 2 рази на добу	C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу ↔	Не вимагає корекції дози

Особливості застосування.

Підвищена чутливість

Вориконазол слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших азолів (див. також розділ «Побічні реакції»).

Тривалість лікування

Тривалість лікування при внутрішньовенному застосуванні препарату не повинна перевищувати 6 місяців.

Вплив на серцево-судинну систему

Застосування вориконазолу супроводжується подовженням інтервалу QTc. У окремих випадках спостерігається шлуночкова тахікардія типу «пірует» у пацієнтів з такими факторами ризику як кардіотоксична хіміотерапія в анамнезі, кардіоміопатія, гіпокаліємія та одночасне застосування лікарських засобів, які можуть її спричинити. Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із потенційно проаритмічними станами, такими як:

- вроджене або набуте подовження інтервалу QTc;
- кардіоміопатія, особливо при наявності серцевої недостатності;
- синусова брадикардія;
- наявність симптоматичних аритмій;
- одночасне застосування лікарських засобів, здатних подовжувати інтервал QTc.

Слід здійснювати моніторинг таких електролітних порушень, як гіпокаліємія, гіпомagneмія та гіпокальціємія, та у разі необхідності, проводити їх корекцію перед початком застосування вориконазолу та впродовж лікування. За 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»).

Реакції, пов'язані з інфузією

При внутрішньовенному застосуванні вориконазолу спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією, переважно гіперемія та нудота. Залежно від тяжкості симптомів слід розглянути доцільність припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатотоксичність

У ході клінічних досліджень при застосуванні вориконазолу нечасто повідомлялося про випадки тяжких реакцій з боку печінки (включаючи клінічно виражений гепатит, холестаз та фульмінантну печінкову недостатність, у тому числі летальні випадки). Реакції з боку печінки виникали передусім у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (переважно злоякісними захворюваннями крові). Транзиторні реакції з боку печінки, включаючи гепатит та жовтяницю, спостерігалися у пацієнтів з відсутністю інших ідентифікованих факторів ризику. Дисфункція печінки зазвичай була оборотною та нормалізувалася після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Контроль функції печінки

У пацієнтів, які отримують вориконазол, слід ретельно контролювати прояви гепатотоксичності. Клінічне лікування повинно включати лабораторну оцінку функції печінки (зокрема аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ)) на початку

застосування вориконазолу та принаймні кожного тижня протягом першого місяця лікування. Тривалість лікування повинна бути якомога коротшою, однак при продовженні терапії, враховуючи оцінку користі та ризику (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), контроль можна здійснювати один раз на місяць за відсутності змін у показниках печінкових проб.

При вираженому підвищенні показників печінкових проб слід припинити застосування вориконазолу, за винятком випадків, коли медична оцінка співвідношення ризику та користі терапії для пацієнта виправдовує продовження застосування препарату.

Моніторинг функції печінки є необхідним як для дітей, так і для дорослих.

Небажані реакції з боку органів зору

Є повідомлення про тривалі небажані реакції з боку органів зору, в тому числі нечіткість зору, неврит зорового нерва та набряк диска зорового нерва (див. розділ «Побічні реакції»).

Небажані реакції з боку нирок

Повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, які отримували вориконазол. Ці пацієнти одночасно з вориконазолом застосовували нефротоксичні препарати та мали супутні захворювання, що могло погіршувати функцію нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Контроль функції нирок

При застосуванні препарату слід контролювати у пацієнтів порушення функції нирок. Контроль повинен включати лабораторні аналізи, зокрема визначення сироваткового рівня креатиніну.

Контроль функції підшлункової залози

При лікуванні вориконазолом необхідно здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами, особливо дітьми, з факторами ризику гострого панкреатиту (наприклад, нещодавно проведена хіміотерапія, ТГСК). У такій клінічній ситуації слід контролювати рівень сироваткової амілази або ліпази.

-

Небажані реакції з боку шкіри

У поодиноких випадках при застосуванні вориконазолу у пацієнтів спостерігалися ексфоліативні шкірні реакції, наприклад, синдром Стівенса-Джонсона. У разі появи у пацієнта висипань на шкірі слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта, а при прогресуванні уражень необхідно припинити застосування вориконазолу.

Крім того, застосування вориконазолу супроводжується проявами фототоксичності, включаючи такі реакції як ефеліди, лентиго, актинічний кератоз та псевдопорфірія. Усім пацієнтам, у тому числі дітям, при лікуванні вориконазолом рекомендується уникати прямого сонячного світла та використовувати захисний одяг і сонцезахисні засоби з високим фактором захисту (SPF).

Тривале лікування

У разі необхідності застосування препарату (для лікування або профілактики) понад 180 днів (6 місяців) необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користі та ризику; лікарям слід

враховувати необхідність обмеження експозиції Вориконазолу-Віста (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Спосіб застосування та дози»). При тривалому застосуванні препарату зафіксовано наступні тяжкі небажані реакції.

Плоскоклітинна карцинома шкіри (ПКК) була зареєстрована у пацієнтів, деякі з яких раніше мали прояви фототоксичності. При виникненні фототоксичних реакцій слід провести багатопрофільні консультації та направити пацієнта до дерматолога. Необхідно розглянути можливість припинення застосування вориконазолу та переходу на альтернативні протигрибкові препарати. Якщо застосування вориконазолу продовжується, незважаючи на появу уражень, пов'язаних з фототоксичністю, необхідно систематично здійснювати дерматологічне обстеження, щоб на ранньому етапі виявити та лікувати передракові ураження. При виявленні передракового ураження шкіри або плоскоклітинної карциноми застосування вориконазолу слід припинити.

Неінфекційний періостит з підвищенням рівнів фторидів та лужної фосфатази спостерігався у пацієнтів, які перенесли трансплантацію. У разі появи болю в кістках та рентгенографічної картини, характерної для періоститу, після консультації з відповідними фахівцями слід розглянути можливість припинення застосування вориконазолу.

Профілактика

У разі появи небажаних реакцій, пов'язаних із лікуванням (гепатотоксичність, тяжкі шкірні реакції, включаючи фототоксичність та ПКК, тяжкі або тривалі порушення зору, періостит), необхідно припинити застосування вориконазолу та перейти на альтернативні протигрибкові препарати.

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450)

При одночасному застосуванні фенітоїну з вориконазолом рекомендується ретельно контролювати рівень фенітоїну. Слід уникати одночасного застосування вориконазолу з фенітоїном, 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 збільшити до 400 мг кожні 12 годин, а дозу ефавірензу знизити до 300 мг кожні 24 години (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Рифабутин (потужний індуктор CYP450)

При одночасному застосуванні рифабутину та вориконазолу рекомендується ретельно контролювати показники повного аналізу крові та небажані реакції на рифабутин (наприклад, увеїт). Слід уникати одночасного застосування вориконазолу з рифабутином, 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 з низькими дозами ритонавіру (100 мг двічі на добу), за винятком випадків, коли оцінка користі та ризику для пацієнта виправдовує застосування вориконазолу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат Р-глікопротеїну [P-gp])

Одночасне застосування вориконазолу з еверолімусом не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол може значно підвищити концентрацію еверолімусу. Дотепер недостатньо даних, які дають можливість рекомендувати дозування в такій ситуації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метадон (субстрат CYP3A4)

При одночасному застосуванні з вориконазолом рекомендується часто контролювати небажані реакції та прояви токсичної дії метадону, в тому числі подовження інтервалу QTc, оскільки при одночасному застосуванні з вориконазолом рівень метадону підвищується. Може виникнути необхідність знизити дозу метадону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4)

При одночасному застосуванні з вориконазолом слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, які за структурою подібні до альфентанілу та метаболізуються ферментом CYP3A4 (наприклад, суфентаніл) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При одночасному застосуванні з вориконазолом період напіввиведення альфентанілу збільшується у 4 рази, а середнє значення $AUC_{0-\infty}$ (площі під кривою «концентрація-час» від часу 0 до нескінченності) фентанілу підвищується, що було продемонстровано у незалежному опублікованому дослідженні одночасного застосування вориконазолу з фентанілом. Отже, може потребуватися регулярний контроль небажаних реакцій, пов'язаних з опіатами (у тому числі більш тривалий період моніторингу дихальної функції).

Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4)

При одночасному застосуванні з вориконазолом слід розглянути доцільність зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, які метаболізуються ферментом CYP3A4 (наприклад, гідроксикодону). Може бути необхідним регулярний контроль небажаних реакцій, пов'язаних з опіатами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4)

При одночасному пероральному застосуванні вориконазолу та флуконазолу значно підвищується C_{max} та AUC вориконазолу у здорових добровольців досліджень. 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 небажаних реакцій, пов'язаних з вориконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достатніх даних щодо застосування вориконазолу у вагітних жінок немає.

Дослідження на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини не встановлений.

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

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку під час лікування повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Період годування груддю

Екскреція вориконазолу в грудне молоко не досліджувалася. Починаючи лікування вориконазолом, слід припинити годування груддю.

Репродуктивна функція

У ході дослідження на тваринах не було виявлено порушення репродуктивної функції у самців та самок щурів.

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

Вориконазол-Віста має помірний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами. Препарат може викликати транзиторні та зворотні порушення зору, змінене/посилене зорове сприйняття та/або фотофобію. У разі виникнення таких симптомів пацієнтам слід уникати потенційно небезпечної діяльності, наприклад, водіння автомобіля або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком застосування препарату Вориконазол-Віста 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»).

Рекомендовано вводити препарат Вориконазол-Віста з максимальною швидкістю 3 мг/кг/годину протягом 1-3 годин.

Лікування.

Дорослі. Для досягнення в перший день концентрацій у плазмі крові, близьких до рівноважних, терапію препаратом Вориконазол-Віста слід розпочинати з відповідного режиму

навантажувальних доз перорально або внутрішньовенно. З огляду на високу біодоступність препарату Вориконазол-Віста при пероральному застосуванні (96 %), при наявності клінічних показань можна змінювати шлях його введення внутрішньовенного на пероральний і навпаки. Детальні рекомендації щодо дозування наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Схема застосування	Внутрішньовенно	Перорально	
		Пацієнти з масою тіла 40 кг або більше*	Пацієнти з масою тіла менше 40 кг*
<i>Навантажувальні дози</i> (протягом перших 24 годин лікування)	6 мг/кг кожні 12 годин	400 мг кожні 12 годин	200 мг кожні 12 годин
<i>Підтримуючі дози</i> (через 24 години після початку лікування)	4 мг/кг 2 рази на добу	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. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Корекція дози для дорослих. Якщо пацієнти не здатні переносити внутрішньовенне застосування препарату в дозі 4 мг/кг 2 рази на добу, слід зменшити дозу препарату до 3 мг/кг 2 рази на добу.

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 (чи 100 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше ніж 40 кг).

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

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами. Одночасно з вориконазолом можна застосовувати рифабутин або фенітоїн за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 5 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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

Порушення функції нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (кліренс креатиніну <50 мл/хв) відбувається накопичення натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру. Таким пацієнтам слід застосовувати вориконазол перорально, за винятком коли користь від застосування вориконазолу внутрішньовенно перевищує ризики. Таким пацієнтам необхідно проводити ретельний моніторинг рівня креатиніну у сироватці крові. При його підвищенні слід розглянути доцільність зміни шляху застосування вориконазолу на пероральний (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.

Кліренс натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру при гемодіалізі становить 55 мл/хв.

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 препарату Вориконазол-Віста 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 (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та загальний білірубін більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) обмежена.

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

Метод застосування.

Перед застосуванням у вигляді внутрішньовенної інфузії препарат слід відновити та розвести. Вориконазол-Віста не призначений для болюсного введення.

Для отримання 20 мл прозорого концентрату, що містить 10 мг/мл вориконазолу, порошок слід розчинити у 19 мл води для ін'єкцій або у 19 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для інфузій. Не слід використовувати флакон із препаратом Вориконазол-Віста, якщо розчинник не всмоктується у флакон під силою вакууму. Рекомендується використовувати стандартний (не автоматичний) шприц місткістю 20 мл для забезпечення внесення точного об'єму (19 мл) води для ін'єкцій або розчину натрію хлориду для інфузій 9 мг/мл (0,9 %).

Препарат призначений лише для разового використання; використовувати можна тільки прозорий розчин, вільний від механічних домішок.

Для одержання розчину, придатного для інфузії, необхідний об'єм одержаного після розчинення концентрату слід додати до сумісного з препаратом рекомендованого розчину для

інфузій (детальна інформація наведена у таблиці 6) для одержання розчину вориконазолу із концентрацією 0,5-5 мг/мл.

Таблиця 6

Необхідні об'єми концентрату препарату Вориконазол-Віста (10 мг/мл)

Маса Об'єм концентрату препарату Вориконазол-Віста (10 мг/мл), необхідний для одержання:

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

Відновлений розчин може бути розведений наступним чином:

- 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду для ін'єкцій;
- складним розчином натрію лактату для внутрішньовенних інфузій;
- 5 % розчином глюкози та розчином Рінгера лактату для внутрішньовенних інфузій;
- 5 % розчином глюкози та 0,45 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
- 5 % розчином глюкози для внутрішньовенних інфузій;
- 5 % розчином глюкози у 20 мЕкв калію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
- 0,45 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
- 5 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій.

Сумісність вориконазолу з іншими розчинниками невідома.

Будь-які залишки невикористаного розчину слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Інформація щодо застосування препарату з метою 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 5 і 6).

Тривалість профілактики. Безпека та ефективність застосування вориконазолу протягом більше ніж 180 днів не були належним чином вивчені в клінічних випробуваннях.

Застосування вориконазолу з метою профілактики протягом більше ніж 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Наступна інформація стосується як лікування, так і профілактики.

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

Діти.

Вориконазол-Віста застосовують дітям віком від 2 років. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 2 років не встановлені.

Інформація щодо застосування препарату з метою профілактики дітям наведена вище.

Діти віком 2-12 років та діти віком 12-14 років із масою тіла < 50 кг. Рекомендується така схема лікування

Таблиця 7

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. 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 $\geq$ 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 віком 12-14 років із масою тіла < 50 кг. Якщо відповідь пацієнта на лікування недостатня, дозу препарату внутрішньовенно можна збільшувати по 1 мг/кг. Якщо пацієнт не переносить лікування, дозу препарату Вориконазол-Віста внутрішньовенно необхідно знижувати по 1 мг/кг.

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

Передозування.

у ході клінічних досліджень було зареєстровано 3 випадки передозування препарату. Усі випадки зафіксовано у дітей, які отримали внутрішньовенну дозу вориконазолу, що у 5 разів перевищувала рекомендовану. При цьому було зафіксовано лише одну небажану реакцію у вигляді фотофобії тривалістю 10 хвилин.

Антидот до вориконазолу невідомий.

Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кліренс наповнювача, гідроксипропілбетадексу, при гемодіалізі становить $37,5 \pm 24$ мл/хв. При передозуванні гемодіаліз можна використовувати для виведення вориконазолу та гідроксипропілбетадексу з організму.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Профіль безпеки вориконазолу базується на комплексній базі даних з безпеки, отриманих у дослідженнях за участю понад 2000 пацієнтів (у тому числі 1655 пацієнтів, які застосовували препарат для лікування, та 279 пацієнтів, які приймали його для профілактики). Вони являють собою гетерогенну популяцію, що включала пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кандидозом стравоходу та грибовими інфекціями, які важко піддаються лікуванню, пацієнтів з кандидемією або аспергильозом, що не супроводжувалися нейтропенією, та здорових добровольців. У 705 пацієнтів тривалість лікування вориконазолом перевищувала 12 тижнів, з них 164 пацієнти отримували вориконазол протягом понад 6 місяців.

Найбільш поширеними зареєстрованими небажаними реакціями були порушення зору, пірексія, висипання, блювання, нудота, діарея, головний біль, периферичний набряк, аномальні результати печінкових проб, порушення дихання та біль у животі.

Тяжкість небажаних реакцій зазвичай була слабкою або помірною. При аналізі даних з безпеки за віком, расовою приналежністю та статтю клінічно значущої різниці не відзначалося.

Перелік побічних реакцій

Оскільки більшість досліджень носили відкритий характер, у таблиці 8 перелічені всі небажані реакції з розподілом за класом системи органів та частотою виникнення.

Категорії частоти виражені таким чином: дуже поширені ($> 1/10$); поширені (від $> 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $> 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідкісні ($< 1/10\,000$); невідомі (не можна визначити за наявними даними).

У межах кожної групи частотності небажані явища представлені в порядку зменшення їх тяжкості.

Таблиця 7

Небажані реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вориконазол

Клас системи органів	Небажана реакція на препарат
<i>Інфекції та інвазії</i>	
Поширені	Гастроентерит, синусит, гінгівіт
Непоширені	Псевдомембранозний коліт, лімфангіт, перитоніт
<i>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)</i>	
Невідомі	Плоскоклітинна карцинома*
<i>З боку системи крові</i>	
Поширені	Агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, анемія
Непоширені	Синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, недостатність кісткового мозку, лейкопенія, лімфаденопатія, еозинофілія
<i>З боку імунної системи</i>	
Поширені	Гіперчутливість
Непоширені	Анафілактоїдні реакції
<i>З боку ендокринної системи</i>	
Непоширені	Недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз
Рідкісні	Гіпертиреоз
<i>З боку обміну речовин та харчування</i>	
Дуже поширені	Периферичний набряк
Поширені	Гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія
<i>З боку психіки</i>	
Поширені	Депресія, галюцинації, тривожність, безсоння, збуджений стан, сплутаність свідомості
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже поширені	Головний біль
Поширені	Судоми, тремор, парестезія, артеріальна гіпертензія, сонливість, непритомність, запаморочення
Непоширені	Набряк мозку, енцефалопатія, екстрапірамідні розлади, периферична нейропатія, атаксія, гіпоестезія, дисгевзія, ністагм
Рідкісні	Печінкова енцефалопатія, синдром Гійєна-Барре
<i>З боку органів зору</i>	
Дуже поширені	Погіршення зору (у тому числі нечіткість зору, хроматопсія та фотофобія)
Поширені	Крововилив у сітківку

Непоширені	Окулогірний криз, набряк зорового нерва, пошкодження зорового нерва (у тому числі неврит зорового нерва), склерит, блефарит, диплопія
Рідкісні	Атрофія зорового нерва, помутніння рогівки
З боку органів слуху	
Непоширені	Гіпоакузія, вертиго, шум у вухах
З боку серцево-судинної системи	
Поширені	Надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія, артеріальна іпотензія, флебіт
Непоширені	Фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистола, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, тромбофлебіт
Рідкісні	Шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм
З боку дихальної системи	
Дуже поширені	Порушення дихання
Поширені	Синдром гострого розладу дихання, набряк легень
З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже поширені	Біль у животі, нудота, блювання, діарея
Поширені	Диспепсія, запор, хейліт
Непоширені	Панкреатит, дуоденіт, глосит, набряк язика
З боку гепатобіліарної системи	
Дуже поширені	Відхилення показників печінкових проб (у тому числі АСТ, АЛТ, лужної фосфатази,
	гамма-глутаміл транспептидази, лактат дегідрогенази, білірубіну)
Поширені	Жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит
Непоширені	Печінкова недостатність, гепатомегалія, холецистит, холелітіаз
З боку шкіри та підшкірних тканин	
Поширені	Висипання
Непоширені	Ексфоліативний дерматит, макулопапульозні висипання, свербіж, алопеція, еритема
Непоширені	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, ангіоедема, алергічний дерматит, кропив'янка, псоріаз, фототоксичність, макулярні висипання, папульозні висипання, пурпура, екзема
Рідкісні	Псевдопорфірія, стійка лікарська еритема, актинічний кератоз*
Невідомі	Червоний вовчак*, ефеліди*, лентиго*
З боку кістково-м'язової системи	
Поширені	Біль у спині
Непоширені	Артрит
Невідомі	Періостит*
З боку сечовидільної системи	
Поширені	Гостра ниркова недостатність, гематурія

Непоширені	Гострий тубулярний некроз, протеїнурія, нефрит
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже поширені	Пірексія
Поширені	Біль у грудях, набряк обличчя, астения, грипоподібне нездужання, озноб
Непоширені	Реакція в місці ін'єкції
<i>Лабораторні показники</i>	
Поширені	Підвищення рівня креатиніну в крові
Непоширені	Подовження інтервалу QTc на електрокардіограмі, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня холестерину в крові

*Небажані реакції, виявлені під час постреєстраційного застосування.

-

Опис окремих побічних реакцій

Порушення зору

У ході клінічних досліджень порушення зору при застосуванні вориконазолу спостерігалися дуже часто. У терапевтичних дослідженнях порушення зору було дуже поширеною реакцією на застосування вориконазолу. У цих дослідженнях як при короткочасному, так і при тривалому лікуванні приблизно у 21 % пацієнтів було зареєстровано змінене/посилене зорове сприйняття, нечіткість зору, змінене сприйняття кольору або фотофобію. Порушення зору були транзиторними та повністю оборотними, більшість порушень спонтанно зникали протягом 60 хвилин, клінічно значущих тривалих змін зору не спостерігалось. При багаторазовому застосуванні вориконазолу ефект послаблювався. Порушення зору були, як правило, незначними, рідко викликали необхідність припинення лікування і не призводили до тривалих наслідків. Порушення зору можуть бути пов'язані з підвищенням концентрації препарату у плазмі та/або збільшенням дози. Механізм виникнення розладів зору невідомий, хоча найвірогідніше, що препарат чинить вплив на сітківку. В ході дослідження за участю здорових добровольців, у якому вивчався вплив вориконазолу на функцію сітківки, застосування вориконазолу спричиняло зниження амплітуди хвиль на електроретинограмі (ЕРГ). ЕРГ визначає електричні сигнали у сітківці. Зміни ЕРГ не прогресували протягом 29 днів лікування та повністю поверталися до норми після припинення застосування вориконазолу.

Є повідомлення про тривалі небажані реакції з боку органів зору в постреєстраційний період.

Дерматологічні реакції

У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували вориконазол, часто спостерігалися реакції з боку шкіри, але такі пацієнти мали тяжкі основні захворювання та приймали багато супутніх лікарських засобів. Більшість висипань були легкого або помірного ступеня тяжкості. Тяжкі шкірні реакції, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та поліморфна еритема, під час застосування вориконазолу виникали рідко.

При появі висипань слід ретельно контролювати стан пацієнта, у випадку прогресування уражень необхідно припинити застосування вориконазолу. Є повідомлення про прояви фоточутливості, наприклад, ефеліди, лентіго та актинічний кератоз, особливо при тривалому

лікуванні.

Повідомлялося про розвиток плоскоклітинної карциноми шкіри у пацієнтів, які застосовували вориконазол протягом тривалого періоду часу; механізм цього не встановлений.

Печінкові проби

У ході клінічних досліджень застосування вориконазолу клінічно значущі відхилення у показниках трансамінази виникали у 13,5 % (258/1918) пацієнтів, які приймали вориконазол. Відхилення показників печінкових проб можуть бути пов'язані з підвищенням концентрації препарату у плазмі та/або збільшенням дози. Більшість відхилень у показниках печінкових проб зникали під час подальшого застосування препарату без коригування дози або після коригування дози, у тому числі після припинення лікування.

У пацієнтів з іншими тяжкими основними захворюваннями при застосуванні вориконазолу іноді виникали тяжкі гепатотоксичні реакції. Вони включали жовтяницю, а також поодинокі випадки гепатиту та печінкової недостатності з летальними наслідками.

Реакції, пов'язані з інфузією

При внутрішньовенному введенні вориконазолу здоровим добровольцям виникали реакції анафілактоїдного типу, у тому числі гіперемія, гарячка, посилене потовиділення, тахікардія, почуття стискання у грудях, задишка, запаморочення, нудота, свербіж та висипання. Симптоми з'являлися одразу після початку інфузії.

Профілактика

У ході відкритого, порівняльного, багатоцентрового дослідження застосування вориконазолу та ітраконазолу для первинної профілактики дорослим та підліткам, які перенесли алогенну ТГСК без попередньої підтвердженої або можливої ІГІ, необхідність остаточного припинення застосування вориконазолу через небажані реакції було зареєстровано у 39,3 % пацієнтів порівняно з 39,6 % пацієнтів у групі застосування ітраконазолу. Через виникнення пов'язаних із лікуванням небажаних реакцій з боку печінки застосування досліджуваного препарату було припинено у 50 пацієнтів (21,4 %), які приймали вориконазол, та у 18 пацієнтів (7,1 %), які приймали ітраконазол.

Діти

Безпека застосування вориконазолу досліджувалася у 285 пацієнтів віком від 2 до 12 років, які приймали вориконазол у ході фармакокінетичних досліджень (127 дітей) та в рамках програм благойдійно-дослідницького застосування препарату (158 дітей). У цих 285 пацієнтів дитячого віку профіль небажаних реакцій був такий самий, як у дорослих. Дані щодо застосування препарату, отримані в постреєстраційний період, свідчать, що шкірні реакції (особливо еритема) частіше виникають у дітей, ніж у дорослих. У 22 пацієнтів віком до 2 років, які отримували вориконазол у рамках програми благойдійно-дослідницького застосування, було зареєстровано такі небажані реакції (щодо яких не можна виключити зв'язок із застосуванням вориконазолу):

прояви фоточутливості (1), аритмія (1), панкреатит (1), підвищення рівня білірубину у крові (1), підвищення рівня печінкових ферментів (1), висипання (1) та набряк диску зорового нерва (1). Є повідомлення про випадки панкреатиту у пацієнтів дитячого віку в постреєстраційний період.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 200 мг порошку в скляному флаконі з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком системи flip-off. По 1 флакону у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, н°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія

(відповідальний за випуск серії).