

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вориконазол Канон, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Каждый флакон содержит 200 мг вориконазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, циклодестрин (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Вориконазол Канон показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 2 до 18 лет по показаниям:

- Инвазивный аспергиллез.
- Кандидемия у пациентов без нейтропении.
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*).
- Кандидоз пищевода.
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из групп высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с рецидивом лейкоза).
- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Назначение препарата Вориконазол Канон следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь, достигающую 96 % (см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата без коррекции дозы.

Таблица 1. Дозирование препарата Вориконазол Канон.

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

#### Подбор дозы для внутривенного введения

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

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

#### Профилактика

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались.

Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.

## Особые группы пациентов

### *Лица пожилого возраста*

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам вориконазол следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза внутривенного введения превышает потенциальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием вориконазола внутрь.

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. 4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части дозы вориконазола и не требует ее коррекции. Бетадекса сульфобутилата натрия выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль показателей функции печени.

Пациентам с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу препарата Вориконазол, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Вориконазол Канон следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.

### Дети

Безопасность и эффективность препарата Вориконазол Канон у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

*Режим дозирования вориконазола у детей в возрасте от 2 лет и подростков в возрасте до 14 лет и массой тела менее 50 кг*

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

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

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

Следует принимать во внимание, что воздействие препарата при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в 2 раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.

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

*Режим дозирования вориконазола у подростков (в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела)*

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

*Коррекция дозы*

При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг). В случае, если ребенок не переносит лечение, можно снизить дозу вориконазола с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

*Профилактика*

Профилактическое применение препарата у детей такое же, как у взрослых.

Способ применения

Внутривенно инфузионно.

Препарат Вориконазол Канон не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно).

Скорость инфузии не должна превышать 3 мг/кг/ч в течение 1–3 ч.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с субстратами CYP3A4, терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, хинидином или ивабрадином, поскольку увеличенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях к возникновению желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом и препаратами Зверобоя продырявленного, поскольку эти лекарственные средства могут существенно уменьшить концентрации вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Совместное применение стандартных доз вориконазола с эфавирензом в дозах 400 мг один раз в сутки или выше противопоказано, поскольку эфавиренз значительно снижает концентрации вориконазола в плазме крови здоровых испытуемых при таких дозах. Вориконазол также существенно повышает концентрации эфавиренза в плазме крови (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Совместное применение с высокими дозами ритонавира (400 мг и более 2 раза в сутки), поскольку ритонавир в этой дозе значительно уменьшает концентрации вориконазола в плазме крови у здоровых испытуемых (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Совместное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамином, дигидроэрготамином), являющимися субстратами цитохрома CYP3A4, поскольку повышение концентраций этих препаратов в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно повышать концентрации сиролимуса в плазме крови (см. раздел 4.5).

- Совместное применение вориконазола с налоксеголом, являющимся субстратом CYP3A4, поскольку повышенная концентрация налоксегола в плазме крови может ускорить симптомы отмены опиоидов (см. раздел 4.5).
- Совместное применение вориконазола с толваптаном, поскольку сильные ингибиторы CYP3A4, такие как вориконазол, значительно повышают концентрацию толваптана в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Совместное применение вориконазола с луразидоном, поскольку значительное повышение уровня воздействия луразидона может привести к серьезным нежелательным реакциям (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с венетоклаксом в начале и во время подбора дозы венетоклакса, поскольку вориконазол вероятно значительно повышает концентрацию венетоклакса в плазме крови и повышает риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Гиперчувствительность

Вориконазол Канон следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам (см. также раздел 4.8).

##### Продолжительность терапии

Длительность лечения лекарственными формами для внутривенного введения не должна превышать 6 месяцев (см. раздел 5.3).

##### Сердечно-сосудистые нарушения

Применение вориконазола сопровождалось удлинением интервала QTc. Сообщалось о редких случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) при приеме вориконазола у пациентов с факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия в анамнезе, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия препаратами, которые могли способствовать развитию данного осложнения. Вориконазол следует с осторожностью назначать пациентам с указанными ниже потенциально проаритмическими состояниями.

- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QTc.
- Кардиомиопатия, в особенности при наличии сердечной недостаточности.
- Синусовая брадикардия.
- Существующие аритмии с клиническими симптомами.
- Совместное применение лекарственных препаратов с установленной способностью удлинять интервал QTc. При необходимости до начала и во время терапии вориконазолом следует выявлять и корректировать такие нарушения электролитного обмена, как гипокалиемия, гипомagneмия и гипокальциемия (см. раздел 4.2). Было проведено исследование с участием здоровых добровольцев, в котором оценивали влияние на длительность интервала QTc однократных доз вориконазола вплоть до доз, в 4 раза превышающих стандартные суточные дозы. Случаев удлинения интервала выше потенциально клинически значимого порогового значения 500 мсек выявлено не было (см. раздел 5.1).

##### Реакции на инфузию

При применении лекарственной формы вориконазола для внутривенного введения наблюдались реакции на инфузию, главным образом приливы и тошнота. С учетом степени тяжести симптомов следует рассмотреть возможность прекращения лечения (см. раздел 4.8).

##### Гепатотоксичность

В клинических исследованиях при лечении вориконазолом наблюдались случаи серьезных реакций со стороны печени (включая гепатит с клиническими проявлениями, холестази и

фульминантную печеночную недостаточность, в том числе со смертельным исходом). Реакции со стороны печени наблюдались в основном у пациентов с серьезными основными заболеваниями (главным образом гемобластозами). Преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху, наблюдались у пациентов, не имеющих других выявленных факторов риска. Функция печени обычно восстанавливалась после прекращения терапии (см. раздел 4.8).

#### Мониторинг функции печени

Пациенты, получающие лечение препаратом Вориконазол Канон, должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гепатотоксичности. Клиническое наблюдение должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение уровня АСТ и АЛТ) в начале лечения препаратом Вориконазол Канон и по меньшей мере еженедельно в течение первого месяца терапии. Длительность лечения должна быть максимально короткой, однако, если после оценки пользы и риска терапия продолжается (см. раздел 4.2), при отсутствии изменений биохимических показателей функции печени частота обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц.

При существенном повышении биохимических показателей функции печени препарат Вориконазол Канон следует отменить, если только по заключению врача соотношение риска и пользы лечения у пациента не оправдывает продолжение его приема.

#### Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

##### *Фототоксичность*

Кроме того, применение препарата Вориконазол Канон было связано с реакциями фототоксичности, включая такие реакции, как веснушки, лентиго, актинический кератоз и псевдопорфирия. Существует потенциально повышенный риск кожных реакций/токсичности при одновременном применении фотосенсибилизирующих средств (например, метотрексата и т.д.). При терапии препаратом Вориконазол Канон всем пациентам, включая детей, рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и применять защитные меры в виде ношения защитной одежды и использования солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от солнечных лучей (SPF).

##### *Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)*

Сообщалось о случаях развития плоскоклеточного рака кожи (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) у пациентов, некоторые из которых имели в анамнезе фототоксические реакции. Если возникают фототоксические реакции, следует получить консультацию различных специалистов, оценить необходимость отмены препарата Вориконазол Канон и применения альтернативных противогрибковых препаратов, а также направить пациента к дерматологу. Тем не менее, если применение препарата Вориконазол Канон будет продлено, для раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи должна регулярно выполняться дерматологическая оценка. Применение препарата Вориконазол Канон следует прекратить, если выявлены предраковые заболевания кожи или плоскоклеточный рак кожи (см. ниже раздел «Длительное лечение»).

##### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

При применении вориконазола были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom – DRESS), которые могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу. При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить препарат Вориконазол Канон при прогрессировании поражения кожи.

### Явления со стороны надпочечников

Сообщалось о случаях обратимой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получающих азолы, включая вориконазол. Надпочечниковая недостаточность была зарегистрирована у пациентов, получавших азолы одновременно с кортикостероидами или без них. У пациентов, получавших азолы без сопутствующего назначения кортикостероидов, надпочечниковая недостаточность связана с прямым угнетением азолами стероидогенеза. У пациентов, получающих кортикостероиды, угнетение вориконазолом их метаболизма, опосредованного цитохромом СУРЗА4, может привести к избыточному содержанию кортикостероидов в организме и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5). У пациентов, получавших вориконазол совместно с кортикостероидами, также был зарегистрирован синдром Кушинга с последующей надпочечниковой недостаточностью или без нее.

Пациенты, проходящие длительную терапию вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид и интраназальные кортикостероиды), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития дисфункции коры надпочечников как во время терапии, так и после отмены вориконазола (см. раздел 4.5). Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения у них признаков и симптомов синдрома Кушинга или надпочечниковой недостаточности.

### Длительное лечение

При длительном применении препарата Вориконазол Канон (в целях терапии или профилактики) в течение более 180 дней (6 месяцев) необходимо тщательно оценивать соотношение риска и пользы, поэтому врачам следует учитывать необходимость ограничения продолжительности применения препарата (см. разделы 4.2 и 5.1).

При длительном применении препарата Вориконазол Канон были зарегистрированы случаи развития ПРК (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) (см. раздел 4.8).

У пациентов, перенесших трансплантацию, сообщалось о случаях неинфекционного периостита с повышением уровня фтористых соединений и щелочной фосфатазы. При появлении у пациента болей в костях и рентгенологических признаков периостита после консультации различных специалистов следует рассмотреть возможность отмены препарата Вориконазол Канон (см. раздел 4.8).

### Нежелательные реакции со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях длительно сохранявшихся нежелательных реакций со стороны органа зрения, включая нечеткость зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва (см. раздел 4.8).

### Нежелательные реакции со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получавших препарат Вориконазол Канон, наблюдались случаи развития острой почечной недостаточности. Пациенты, получающие вориконазол, могут принимать и другие нефротоксичные лекарственные средства и иметь сопутствующие заболевания, что может приводить к снижению функции почек (см. раздел 4.8).

### Мониторинг функции почек

За пациентами следует вести наблюдение с целью выявления признаков нарушения функции почек. Такое наблюдение должно включать лабораторное обследование, в частности определение уровня сывороточного креатинина.

### Мониторинг функции поджелудочной железы

Пациенты, особенно детского возраста, с факторами риска развития острого панкреатита

(например, недавно проведенная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) при терапии препаратом Вориконазол Канон должны находиться под тщательным наблюдением. В такой клинической ситуации может рассматриваться возможность контроля уровня сывороточной амилазы или липазы.

#### Профилактика

При возникновении связанных с применением данного препарата нежелательных реакций (гепатотоксичность, тяжелые кожные реакции, включая фототоксичность и ПРК, тяжелые или длительные нарушения зрения и периостит) следует рассмотреть целесообразность отмены вориконазола и применения альтернативных противогрибковых препаратов.

#### Фенитоин (субстрат CYP2C9 и сильный индуктор CYP450)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола необходим тщательный контроль уровней фенитоина. Совместного применения вориконазола и фенитоина следует избегать, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

#### Эфавиренз (индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

При совместном применении с эфавирензом дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг каждые 12 часов, а дозу эфавиренза уменьшить до 300 мг каждые 24 часа (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.5).

#### Глаздегиб (субстрат CYP3A4)

Ожидается, что концентрации глаздегиба в плазме крови, а также риск удлинения интервала QTc будут увеличиваться при совместном применении с вориконазолом (см. раздел 4.5). В случаях, когда совместного применения этих препаратов нельзя избежать, рекомендовано частое проведение ЭКГ.

#### Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат CYP3A4)

Ожидается, что концентрация ингибитора тирозинкиназы в плазме крови, а также риск нежелательных реакций будут увеличиваться при совместном применении вориконазола и ингибитора тирозинкиназы, метаболизируемого посредством CYP3A4. В случаях, когда совместного применения этих препаратов невозможно избежать, следует снизить дозу ингибитора тирозинкиназы и проводить тщательный клинический контроль состояния пациента (см. раздел 4.5).

#### Рифабутин (сильный индуктор CYP450)

При совместном применении рифабутин и вориконазола рекомендуется тщательный контроль показателей общего анализа крови и нежелательных реакций на рифабутин (например, увеита). Следует избегать совместного применения вориконазола и рифабутин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

#### Ритонавир (сильный индуктор CYP450; ингибитор и субстрат CYP3A4)

Следует избегать совместного применения вориконазола и ритонавира в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки), за исключением тех случаев, когда соотношение пользы и риска оправдывает применение у пациента вориконазола (см. разделы 4.3 и 4.5).

#### Эверолимус (субстрат CYP3A4, субстрат Р-гликопротеина)

Совместное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку предполагается, что вориконазол значительно увеличивает концентрации эверолимуса. Имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для вынесения рекомендаций по дозированию препарата в этой ситуации (см. раздел 4.5).

### Метадон (субстрат CYP3A4)

При совместном применении метадона и вориконазола рекомендуется частый контроль нежелательных реакций и признаков токсичности метадона, включая удлинение интервала QTc, поскольку содержание метадона повышается при совместном применении с вориконазолом. Может потребоваться снижение дозы метадона (см. раздел 4.5).

### Опиаты короткого действия (субстраты CYP3A4)

При совместном применении с вориконазолом альфентанила, фентанила и других опиатов короткого действия, подобных по структуре альфентанилу и метаболизируемых CYP3A4 (например, суфентанила), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы перечисленных опиатов (см. раздел 4.5). Поскольку при совместном применении альфентанила с вориконазолом период полувыведения альфентанила увеличивается в 4 раза, а также учитывая тот факт, что согласно опубликованным данным одного независимого исследования, одновременное применение фентанила и вориконазола приводило к увеличению среднего значения  $AUC_{0-\infty}$  фентанила, может потребоваться частый мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением опиатов (включая более длительный мониторинг дыхательной функции).

### Опиаты длительного действия (субстраты CYP3A4)

При совместном применении с вориконазолом оксикодона и других опиатов длительного действия, метаболизируемых CYP3A4 (например, гидрокодона), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы перечисленных опиатов. Может потребоваться частый контроль нежелательных реакций, связанных с применением опиатов (см. раздел 4.5).

### Флуконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Совместное пероральное применение вориконазола и флуконазола приводило к значительному увеличению  $C_{max}$  и  $AUC_T$  вориконазола у здоровых добровольцев. Неизвестно, какое снижение дозы и/или частоты применения вориконазола и флуконазола привело бы к исчезновению данного эффекта. При применении вориконазола непосредственно после флуконазола рекомендуется осуществлять мониторинг нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола (см. раздел 4.5).

### Вспомогательные вещества

#### *Натрий*

Данный лекарственный препарат содержит 221 мг натрия на флакон, что эквивалентно 11 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

#### *Циклодекстрин*

Данный лекарственный препарат содержит 1472 мг циклодекстрина в каждом флаконе, что эквивалентно 49,1 мг/мл прозрачного концентрата, полученного при восстановлении до 20 мл (см. разделы 2 и 6.1).

Циклодекстрины (ЦД) — это вспомогательные вещества, способные влиять на свойства (такие как токсичность и проникновение через кожу) действующего вещества и других лекарств. Безопасность ЦД анализировалась во время разработки и оценки безопасности лекарственного препарата и четко описана в ОХЛП.

Сведения о влиянии ЦД на детей < 2 лет недостаточны. В связи с этим риск/пользу для пациента необходимо оценивать в индивидуальном порядке.

Основываясь на исследованиях на животных и опыте на людях, вредное действие ЦД не ожидается, если доза ниже 20 мг/кг/сут.

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени может возникать накопление ЦД.

### Дети

Эффективность и безопасность применения вориконазола у детей в возрасте до 2 лет не изучались. Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 2 лет и старше при постоянном контроле функции печени. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов по сравнению со взрослыми.

Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) могут вызвать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> – CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, – и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> (CYP450), в частности, для веществ, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, так как вориконазол является сильным ингибитором CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении.

<b>Лекарственное средство (механизм взаимодействия)</b>	<b>Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)</b>	<b>Рекомендации при одновременном применении</b>
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт».	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал)	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.	Противопоказано (см. раздел 4.3)

<p>[мощные индукторы цитохрома P<sub>450</sub>]</p>		
<p>Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) [индуктор цитохрома P<sub>450</sub>: ингибитор и субстрат профермента CYP3A4]</p> <p>Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки*</p>	<p>C<sub>max</sub> эфавиренза ↑ 38 % AUC<sub>t</sub> эфавиренза ↑ 44 % C<sub>max</sub> вориконазола ↓ 61 % AUC<sub>t</sub> вориконазола ↓ 77 %</p>	<p>Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки противопоказанно (см. раздел 4.3).</p>
<p>Одновременное применение 300 мг эфавиренза 1 раз в сутки и вориконазола 400 мг 2 раза в сутки*</p>	<p>В сравнении с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки: C<sub>max</sub> эфавиренза ↔ AUC<sub>t</sub> эфавиренза ↑ 17 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: C<sub>max</sub> вориконазола ↑ 23 % AUC<sub>t</sub> вориконазола ↓ 7 %</p>	<p>Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.</p>
<p>Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к эрготизму.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Луразидон [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Налоксегол [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>

<p>Рифабутин [<i>мощный индуктор цитохрома P<sub>450</sub></i>] 300 мг 1 раз в сутки</p> <p>300 мг 1 раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 69 % AUC<sub>τ</sub> вориконазола ↓ 78 % <math>C_{\max}</math> рифабутина ↑ 195 % AUC<sub>τ</sub> рифабутина ↑ 331 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: <math>C_{\max}</math> вориконазола ↑ 104 % AUC<sub>τ</sub> вориконазола ↑ 87 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) [<i>мощный индуктор цитохрома P<sub>450</sub></i>]</p>	<p><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 93 % AUC<sub>τ</sub> вориконазола ↓ 96 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Ритонавир (ингибитор протеаз) [<i>мощный индуктор цитохрома P<sub>450</sub>; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4</i>] Высокие дозы (400 мг 2 раза в сутки)</p> <p>Низкие дозы (100 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p><math>C_{\max}</math> и AUC<sub>τ</sub> ритонавира ↔ <math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 66 % AUC<sub>τ</sub> вориконазола ↓ 82 %</p> <p><math>C_{\max}</math> ритонавира ↓ 25 % AUC<sub>τ</sub> ритонавира ↓ 13 % <math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 24 % AUC<sub>τ</sub> вориконазола ↓ 39 %</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше 2 раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3).</p> <p>Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения.</p>
<p>Зверобой продырявленный [индуктор цитохрома P<sub>450</sub> и P-гликопротеина] 300 мг 3 раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC<sub>0-∞</sub> вориконазола ↓ 59 %</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>
<p>Толваптан [субстрат изофермента CYP3A]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации талваптана.</p>	<p>Противопоказано (см. раздел 4.3)</p>

<p>Венетоклак [субстрат CYP3A]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности.</p>
<p>Флуконазол (200 мг 1 раз в сутки) [ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]</p>	<p><math>C_{max}</math> вориконазола ↑ 57 % <math>AUC_t</math> вориконазола ↑ 79 % Изменения <math>C_{max}</math> и <math>AUC_t</math> флуконазола не установлены.</p>	<p>Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.</p>
<p>Фенитоин [субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P<sub>450</sub>] 300 мг 1 раз в сутки</p> <p>300 мг 1 раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе - 100 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p><math>C_{max}</math> вориконазола ↓ 49 % <math>AUC_t</math> вориконазола ↓ 69 %</p> <p><math>C_{max}</math> фенитоина ↑ 67 % <math>AUC_t</math> фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки. <math>C_{max}</math> вориконазола ↑ 34 % <math>AUC_t</math> вориконазола ↑ 39 %</p>	<p>Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.</p> <p>Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 раза в сутки</p>

		(у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки).
Летермовир [индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]	$C_{max}$ вориконазола ↓ 39 % AUC <sub>0-12</sub> вориконазола ↓ 44 % $C_{12}$ вориконазола ↓ 51 %	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин [индуктор CYP450]	Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином.	Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола.
Лемборексант [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.	Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.
Глаздегиб [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вероятно, что вориконазол повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы [субстраты изофермента CYP3A4] (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.

<p>Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг 2 раза в сутки) [субстрат изофермента CYP2C9]</p> <p>Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол [субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</p>	<p>Максимальное увеличение протромбинового времени было приблизительно в 2 раза.</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.</p>	<p>Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или другие подходящие антикоагуляционные тесты, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.</p>
<p>Ивакафтор [субстрат изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития нежелательных реакций.</p>	<p>Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.</p>
<p>Эзопиклон [субстрат изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона</p>	<p>Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.</p>
<p>Бензодиазепины [субстраты изофермента CYP3A4]</p> <p>Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза)</p> <p>Мидазолам (7,5 мг перорально однократная доза внутрь)</p> <p>Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолам, алпразолам)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC<sub>0-∞</sub> мидазолама ↑ в 3,7 раза</p> <p>Согласно данным независимого исследования: C<sub>max</sub> мидазолама ↑ в 3,8 раза AUC<sub>0-∞</sub> мидазолама ↑ в 10,3 раза</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.</p>	<p>Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.</p>

<p>Иммуносупрессанты [<i>субстраты изофермента CYP3A4</i>]</p> <p>Сиролимус (2 мг однократно)</p> <p>Эверолимус [<i>также субстрат P-gp</i>]</p> <p>Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии)</p> <p>Такролимус (0,1 мг/кг однократно)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования:  <math>C_{\max}</math> сиролимуса ↑ в 6,6 раз  <math>AUC_{0-\infty}</math> сиролимуса ↑ в 11 раз</p> <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.</p> <p><math>C_{\max}</math> циклоспорина ↑ 13 %  <math>AUC_{\tau}</math> циклоспорина ↑ 70 %</p> <p><math>C_{\max}</math> такролимуса ↑ 117 %  <math>AUC_{\tau}</math> такролимуса ↑ 221 %</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано.</p> <p>Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4).          При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью.  <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу</u></p> <p>При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью.  <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.</u></p>
--	---	---

		Следует оценить
<p>Длительно действующие опиаты [субстраты изофермента CYP3A4] Оксикодон (10 мг однократно)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: <math>C_{max}</math> оксикодона ↑ в 1,7 раз <math>AUC_{0-\infty}</math> оксикодона ↑ в 3,6 раз</p>	<p>возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (на пример, гидрокодона). Может понадобиться частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций связанных с опиатами.</p>
<p>Метадон (32–100 мг 1 раз в сутки) [субстрат изофермента CYP3A4]</p>	<p><math>C_{max}</math> R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % <math>AUC_{\tau}</math> R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % <math>C_{max}</math> S-метадона ↑ 65 % <math>AUC_{\tau}</math> S-метадона ↑ 103 %</p>	<p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.</p>
<p>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты изофермента CYP2C9]  Ибупрофен (400 мг однократно)  Диклофенак (50 мг однократно)</p>	<p><math>C_{max}</math> S-ибупрофена ↑ 20 % <math>AUC_{0-\infty}</math> S-ибупрофена ↑ 100 %  <math>C_{max}</math> диклофенака ↑ 114 % <math>AUC_{0-\infty}</math> диклофенака ↑ 78 %</p>	<p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться снижение дозы НПВП.</p>
<p>Омепразол (40 мг 1 раз в сутки)* [ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]</p>	<p><math>C_{max}</math> омепразола ↑ 116 % <math>AUC_{\tau}</math> омепразола ↑ 280 % <math>C_{max}</math> вориконазола ↑ 15 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↑ 41 % Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.</p>	<p>Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в 2 раза.</p>

<p>Пероральные контрацептивы* [субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19] Норэтистерон/ этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг 1 раз в сутки)</p>	<p><math>C_{max}</math> этинилэстрадиола ↑ 36 % <math>AUC_{\tau}</math> этинилэстрадиола ↑ 61 % <math>C_{max}</math> норэтистерона ↑ 15 % <math>AUC_{\tau}</math> норэтистерона ↑ 53 % <math>C_{max}</math> вориконазола ↑ 14 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↑ 46 %</p>	<p>Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.</p>
<p>Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента CYP3A4]  Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона)  Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: <math>AUC_{0-\infty}</math> алфентанила ↑ в 6 раз  Согласно данным независимого исследования: <math>AUC_{0-\infty}</math> фентанила ↑ в 1,34 раза</p>	<p>Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (на пример, суфентанила). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациента на предмет развития угнетения функции дыхания или других нежелательных реакций, связанных с наркотическими анальгетиками короткого действия.</p>
<p>Статины (например, ловастатин) [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.</p>	<p>Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина.</p>
<p>Производные сульфонилмочевины (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибенкламид) [субстраты изофермента CYP2C9]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.</p>	<p>Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.</p>

<p>Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкристин и винбластин) [субстраты профермента СУРЗА4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность.</p>	<p>Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.</p>
<p>Другие ингибиторы протеазы (ИП) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [ингибиторы и субстраты изофермента СУРЗА4]</p>	<p>Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.</p>	<p>Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.</p>
<p>Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы цитохрома P<sub>450</sub> и субстраты изофермента СУРЗА4]</p>	<p>Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол, можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.</p>	<p>Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуются коррекция дозы препаратов.</p>
<p>Третиноин [субстрат изофермента СУРЗА4]</p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития нежелательных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).</p>	<p>Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.</p>
<p>Циметидин (400 мг 2 раза в сутки) [неспецифически ингибирует цитохром P<sub>450</sub> повышает уровень pH желудочного сока]</p>	<p>C<sub>max</sub> вориконазола ↑ 18 % AUC<sub>t</sub> вориконазола ↑ 23 %</p>	<p>Коррекция дозы не требуется</p>
<p>Дигоксин (0,25 мг 1 раз в сутки) [субстрат P-гликопротеина]</p>	<p>C<sub>max</sub> дигоксина ↔ AUC<sub>t</sub> дигоксина ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется</p>

Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) [ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{max}$ индинавира ↔ $AUC_T$ индинавира ↔ $C_{max}$ вориконазола ↔ $AUC_T$ вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов  Эритромицин (1 г 2 раза в сутки) [ингибитор изофермента CYP3A4]  Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки)	$C_{max}$ и $AUC_T$ вориконазола ↔  $C_{max}$ и $AUC_T$ вориконазола ↔  Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.	Коррекция дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г двукратно) [субстрат уридин-5'- дифосфат- глюкуронилтрансферазы]	$C_{max}$ микофеноловой кислоты ↔ $AUC_t$ микофеноловой кислоты ↔	Коррекция дозы не требуется
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{max}$ преднизолон ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднизолон ↑ 34 %	Коррекция дозы не требуется. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) [повышает рН желудочного сока]	$C_{max}$ и $AUC_T$ вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется

Условные обозначения, используемые в Таблице 3:

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

\* Взаимное воздействие.

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вориконазол Канон должны использовать надежные методы контрацепции.

##### Беременность

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

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

##### Лактация

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

##### Фертильность

В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен (см. раздел 5.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности, управления автомобилем или использования сложной техники. При приеме вориконазола пациенты не должны управлять транспортными средствами по ночам.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

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

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям сгруппированы по системно-органным классам (СОК) Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения:

очень часто ( $\geq 1/10$ );  
 часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ );  
 нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ );  
 редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ );  
 очень редко ( $< 1/10\ 000$ );  
 частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Табличное резюме нежелательных реакций.

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	синусит, гастроэнтерит, гингивит
	нечасто	псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	частота неизвестна	плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи <i>in situ</i> или болезнь Боуэна)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	часто	агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия
	нечасто	подавление функции костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто	аллергические реакции
	редко	анафилактикоидные реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	нечасто	недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз
	редко	гипертиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	очень часто	периферические отеки
	часто	гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях)
<i>Психические нарушения</i>	часто	галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, бессонница, агитация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	очень часто	головная боль
	часто	синкопе, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм
	нечасто	отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия)
	редко	печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	очень часто	нарушение со стороны органа зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия,

		светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия)
	часто	кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза
	нечасто	неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит
	редко	атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	нечасто	вертиго, гипоакузия, шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	часто	наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия
	нечасто	фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия
	редко	аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	часто	артериальная гипотензия, флебит
	нечасто	тромбофлебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	очень часто	угнетение дыхания
	часто	отек легких, острый респираторный дистресс-синдром
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	очень часто	тошнота, рвота, диарея, боль в животе
	часто	хейлит, диспепсия, запор
	нечасто	дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	очень часто	отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия)
	часто	желтуха, холестатическая желтуха, гепатит
	нечасто	печеночная недостаточность, холецистит, холелитиаз, увеличение печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	очень часто	сыпь
	часто	эксфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема
	нечасто	синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь

	редко	псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема
	частота неизвестна	кожная форма системной красной волчанки, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	часто	боль в спине
	нечасто	артрит
	частота неизвестна	периостит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	часто	острая почечная недостаточность, гематурия
	нечасто	некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	лихорадка
	часто	озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта)
	нечасто	реакция/воспаление на месте инъекции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	повышение концентрации креатинина в крови
	нечасто	удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови

### Дети

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

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Известно о трех случаях случайной передозировки. Все упомянутые случаи произошли у детей, которым внутривенно была введена доза вориконазола, в 5 раз превышающая рекомендованную.

Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

### Лечение

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

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин, бетадекса сульфобутилата натрия – с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола и бетадекса сульфобутилата натрия из организма.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC03.

### Механизм действия

Вориконазол – это противогрибковый препарат триазольной группы. Основным механизмом действия вориконазола заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом P<sub>450</sub> реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс, возможно, лежит в основе противогрибкового действия вориконазола. Показано, что вориконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома P<sub>450</sub> грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома P<sub>450</sub> млекопитающих.

### Клиническая эффективность и безопасность

Вориконазол *in vitro* демонстрирует широкий спектр противогрибковой активности в отношении видов *Candida* (включая резистентные к флуконазолу штаммы *C. krusei* и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидное действие в отношении всех изученных видов рода *Aspergillus*. Кроме того, в условиях *in vitro* вориконазол обладает противогрибковым действием против новых патогенных грибов, например, грибов рода *Scedosporium* или *Fusarium*, имеющих ограниченную чувствительность к существующим противогрибковым средствам.

Клиническая эффективность, определяемая как частичный или полный ответ, была показана относительно грибов рода *Aspergillus*, в том числе *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *J. niger*, *A. nidulans*; грибов рода *Candida*, включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, а также против ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, а также видов *Scedosporium*, в том числе *S. apiospermum*, *S. prolificans*, и грибов рода *Fusarium*.

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

Активность препарата в условиях *in vitro* по отношению к клиническим штаммам наблюдалась для грибов рода *Acremonium*, рода *Alternaria*, рода *Bipolaris*, рода *Cladophialophora* и

*Histoplasma capsulatum*, причем рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мл до 2 мкг/мл.

В условиях *in vitro* выявлена активность вориконазола в отношении грибов рода *Curvularia* и рода *Sporothrix*,

#### Пограничные значения

Перед началом терапии необходимо получить образцы грибковой культуры и провести другие надлежащие лабораторные исследования (серологические, гистопатологические) для выделения и идентификации патогенных микроорганизмов-возбудителей инфекции. Терапия может быть начата до получения результатов культурального и других лабораторных исследований, однако после получения этих результатов противoinфекционное лечение следует соответствующим образом скорректировать.

К видам, которые чаще всего служат причиной грибковых инфекций у человека, относятся *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, причем для всех этих видов минимальная ингибирующая концентрация (МИК) вориконазола составляет менее 1 мг/л.

Однако активность вориконазола *in vitro* в отношении видов рода *Candida* не одинакова. В частности, МИК вориконазола для резистентных к флуконазолу штаммов *C. glabrata* пропорционально выше, чем для штаммов, чувствительных к флуконазолу. Таким образом, необходимо идентифицировать *Candida* до уровня вида. При возможности выполнения исследования по определению чувствительности грибов к противогрибковым препаратам полученные значения МИК могут интерпретироваться с использованием критериев границ чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам (EUCAST).

Таблица 5. Границы чувствительности согласно EUCAST.

Виды <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i>	Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) (мг/л)	
	< Ч (чувствительные)	> У (устойчивые)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Данных недостаточно (ДН)	ДН
<i>Candida krusei</i>	ДН	ДН
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	ДН	ДН
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения для <i>Candida</i> <sup>3</sup>	ДН	ДН
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ДН <sup>5</sup>	ДН <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	ДН <sup>5</sup>	ДН <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	ДН <sup>5</sup>	ДН <sup>5</sup>
Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения <sup>6</sup>	ДН	ДН

<sup>1</sup> Штаммы с величинами МИК выше пограничного значения чувствительности / умеренной чувствительности (Ч/У) выявлялись редко или не выявлялись вообще. Идентификацию любого из таких изолятов и исследование его чувствительности к противогрибковым средствам необходимо выполнить повторно и в случае подтверждения полученного результата изолят следует направить в поверочную лабораторию. До получения объективных данных о клиническом ответе для подтвержденных изолятов с МИК выше текущего пограничного значения устойчивости эти изоляты должны сообщаться как устойчивые. Клинический ответ 76 % был достигнут при инфекциях, вызванных перечисленными ниже видами возбудителей, когда значения

МИК были ниже или равны эпидемиологическим граничным значениям. Поэтому популяции *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* дикого типа считаются чувствительными.

<sup>2</sup> Эпидемиологические пороговые значения (ЕСОFF) для этих видов в целом выше, чем для *C. albicans*.

<sup>3</sup> Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения определялись главным образом на основе данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов *Candida*. Они предназначены только для организмов, у которых нет определенных пограничных значений чувствительности.

<sup>4</sup> Разрешение / удостоверение на временное использование / применение – 2. Укажите букву R со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (неинвазивные формы инфекций) вориконазол может использоваться при условии достаточного воздействия».

<sup>5</sup> ЕСОFF для этих видов, как правило, на одно двукратное разведение выше, чем для *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения не были определены.

### Опыт клинического применения

В рамках данного раздела положительный результат применения препарата определяется как полный или частичный ответ на лечение.

#### *Инфекции, вызванные Aspergillus: эффективность у пациентов с аспергиллезом и неблагоприятным прогнозом*

В условиях *in vitro* вориконазол проявляет противогрибковое действие против разных видов рода *Aspergillus*. Эффективность вориконазола и его положительное влияние на выживаемость в сравнении со стандартной терапией амфотерицином В при первичном лечении острого инвазивного аспергиллеза были показаны в открытом, рандомизированном, многоцентровом исследовании с участием 277 пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших лечение в течение 12 недель. Вориконазол вводили внутривенно в виде насыщающей дозы 6 мг/кг каждые 12 часов в течение первых 24 часов, а затем в виде поддерживающей дозы 4 мг/кг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. Далее можно было перейти к получению препарата перорально в дозе 200 мг каждые 12 часов. Медианная продолжительность в/в терапии вориконазолом составляла 10 дней (диапазон 2–85 дней). Медианная продолжительность пероральной терапии вориконазолом после в/в терапии составляла 76 дней (диапазон 2-232 дня).

Удовлетворительный общий ответ (полное или частичное исчезновение всех ассоциированных признаков, симптомов и рентгенографических/бронхоскопических изменений, имевшихся на исходном уровне) наблюдался у 53 % пациентов, получавших вориконазол, по сравнению с 31 % пациентов, получавших препарат сравнения. Выживаемость пациентов на протяжении 84-дневного периода на фоне применения вориконазола была статистически значимо выше, чем на фоне применения препарата сравнения, при этом были продемонстрированы клинически и статистически значимые преимущества вориконазола как в плане продолжительности периода до наступления смерти, так и в плане продолжительности периода до отмены препарата в связи с его токсичностью.

Это исследование подтвердило результаты предыдущего проспективного исследования, в котором был получен положительный результат у пациентов с факторами риска неблагоприятного прогноза, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и, особенно, церебральные инфекции (обычно сопровождающиеся почти 100 %-ной летальностью).

Эти исследования включали случаи аспергиллеза головного мозга, придаточных пазух носа, легких и диссеминированной инфекции у пациентов после трансплантации костного мозга и органов, у пациентов с гемобластомами, другими злокачественными опухолями и СПИДом.

#### *Кандидемия у пациентов без нейтропении*

Эффективность вориконазола в сравнении с амфотерицином В с последующим применением флуконазола в качестве первичной терапии кандидемии была продемонстрирована в

открытом сравнительном исследовании. В исследовании участвовали 370 пациентов без нейтропении (старше 12 лет) с подтвержденной кандидемией, из которых 248 получали вориконазол. Девять пациентов в группе вориконазола и 5 пациентов в группе амфотерицина В с последующим применением флуконазола также имели грибковую инфекцию глубоких тканей, подтвержденную микологическим исследованием. Пациенты с почечной недостаточностью в это исследование не включались. Медианная продолжительность лечения составляла 15 дней в обеих группах лечения. В соответствии с проведенной комитетом по анализу данных (КАД) оценкой результатов, которые были маскированы в отношении исследовавшегося лекарственного препарата, при первичном анализе благоприятный ответ определялся как исчезновение или ослабление всех клинических признаков и симптомов инфекции с отсутствием грибов рода *Candida* в крови и в инфицированных участках глубоких тканей через 12 недель после окончания терапии (ОТ). Пациенты, не прошедшие оценку через 12 недель после ОТ, рассматривались как не ответившие на лечение. В этом анализе благоприятный ответ наблюдался у 41 % пациентов в обеих группах лечения.

При вторичном анализе, в котором использовались результаты оценки ответа КАД в самую последнюю временную точку (ОТ или через 2, 6 или 12 недель после ОТ), частота благоприятного ответа на терапию вориконазолом и амфотерицином В с последующим применением флуконазола составляла 65 % и 71 % соответственно.

Таблица 6. Результаты оценки исследователем удачного исхода лечения в каждой из названных временных точек.

<b>Временная точка</b>	<b>Вориконазол (N = 248)</b>	<b>Амфотерицин В → флуконазол (N = 122)</b>
ОТ	178 (72 %)	88 (72 %)
2 недели после ОТ	125 (50 %)	62 (51 %)
6 недель после ОТ	104 (42 %)	55 (45 %)
12 недель после ОТ	104 (42 %)	51 (42 %)

#### *Тяжелые рефрактерные инфекции, вызванные видами Candida*

В клиническом исследовании приняли участие 55 пациентов с тяжелыми рефрактерными системными инфекциями, вызванными видами *Candida* (включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивного кандидоза), у которых предыдущая противогрибковая терапия, в частности флуконазолом, была неэффективной. Благоприятный ответ на лечение вориконазолом наблюдался у 24 пациентов (у 15 пациентов полный ответ, у 9 пациентов частичный ответ). У пациентов, инфицированных резистентными к флуконазолу штаммами, не принадлежащими к виду *albicans*, благоприятный ответ на лечение наблюдался у 3 из 3 пациентов, инфицированных *C. krusei* (полный ответ), и у 6 из 8 пациентов, инфицированных *C. glabrata* (у 5 – полный ответ, у 1 – частичный ответ). Данные о клинической эффективности подтверждались многочисленными результатами определения чувствительности возбудителей к препарату.

#### *Инфекции, вызванные грибами рода Scedosporium и Fusarium*

Была продемонстрирована эффективность вориконазола против следующих редких патогенных грибов.

Грибы рода *Scedosporium*: успешное лечение вориконазолом было зарегистрировано у 16 (у 6 – полный ответ, у 10 – частичный) из 28 пациентов с инфекцией, вызванной *S. apiospermum*, и у 2 (у обоих пациентов частичный ответ) из 7 пациентов с инфекцией, вызванной *S. prolificans*. Кроме того, положительный ответ на лечение отмечен у 1 из 3 пациентов с инфекциями, вызванными более чем одним микроорганизмом, включая *Scedosporium spp.*

Грибы рода *Fusarium*: семь (3 пациента с полным ответом и 4 пациента с частичным) из 17 пациентов были успешно пролечены вориконазолом. У 3 из этих 7 пациентов наблюдалась инфекция глаз, у 1 – инфекция придаточных пазух носа и у 3 пациентов – диссеминированная инфекция. Еще 4 пациента с фузариозом были инфицированы несколькими возбудителями; у 2 из этих пациентов исход лечения был удачным.

У большинства пациентов, получавших вориконазол для лечения вышеуказанных редких инфекций, наблюдалась непереносимость применявшейся ранее противогрибковой терапии или устойчивость к ней.

*Первичная профилактика инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) – эффективность при применении у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ*

Вориконазол сравнивали с итраконазолом при применении в качестве первичной профилактики в ходе открытого, сравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. Благоприятным результатом лечения считалась возможность продолжать профилактическое применение исследуемого препарата на протяжении 100 дней после трансплантации ГСК (без перерыва длительностью > 14 дней) и выживаемость без подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении 180 дней после трансплантации ГСК. В модифицированной в соответствии с назначенным лечением (MITT) группе насчитывалось 465 реципиентов аллогенных ГСК, причем у 45 % пациентов был острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Среди всех пациентов 58 % лиц предстояло миелоаблативное кондиционирование. Профилактическое применение исследуемого препарата начинали непосредственно после трансплантации ГСК: 224 пациента получали вориконазол, и 241 пациент получал итраконазол. Медиана продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции MITT составила 96 дней для вориконазола и 68 дней для итраконазола.

Таблица 7. Показатели эффективности и другие вторичные конечные точки исследования.

Конечные точки исследования	Вориконазол N = 224	Итраконазол N = 241	Разность процентных долей и 95 % доверительный интервал (ДИ)	P-значение
Эффективность лечения на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Эффективность лечения на день 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Количество пациентов, получавших исследуемый препарат с профилактической целью в течение как минимум 100 дней	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Количество выживших пациентов к 180 дню	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 180 дню	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390

Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 100 дню	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся при приеме исследуемого препарата	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Первичная конечная точка исследования

\*\* Разность отношений, 95 % ДИ и р-значение, полученные после поправки на рандомизацию

Частота случаев заражения ИГИ после лечения ко дню 180 и первичная конечная точка исследования, определяемая как успешное лечение по данным на день 180, у пациентов с ОМЛ и миелоаблативным кондиционированием соответственно представлены в таблице ниже.

### ОМЛ

Таблица 8. Показатель эффективности и конечная точка исследования.

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 98)	Итраконазол (N = 109)	Разность процентных долей и 95 % ДИ
Частота случаев заражения ИГИ после лечения – день 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %)**
Эффективность лечения на день 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

\* Первичная конечная точка исследования

\*\* При запасе 5 % была показана не меньшая эффективность

\*\*\* Разность процентных долей, 95 % ДИ, полученная после поправки на рандомизацию

### Миелоаблативное кондиционирование

Таблица 9. Показатель эффективности и конечная точка исследования.

Конечные точки исследования	Вориконазол (N = 125)	Итраконазол (N = 143)	Разность процентных долей и 95 % ДИ
Частота случаев заражения ИГИ после лечения – день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %; 2,7 %)**
Эффективность лечения на день 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %; 31,7 %)***

\* Первичная конечная точка исследования

\*\* При запасе 5 % была показана не меньшая эффективность

\*\*\* Разность процентных долей, 95 % ДИ, полученная после поправки на рандомизацию

### *Вторичная профилактика ИГИ – эффективность при применении у реципиентов для трансплантации ГСК, ранее инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ*

Применение вориконазола в качестве вторичной профилактики изучалось в ходе открытого, несравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых пациентов, реципиентов аллогенных ГСК, ранее инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. В качестве первичной конечной точки использовали частоту инфицирования подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении первого года после трансплантации ГСК. Популяция MITT состояла из 40 пациентов, ранее инфицированных ИГИ, включая 31 пациента с аспергиллезом, 5 пациентов с кандидозом и 4 пациента с другими ИГИ. Медиана

продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции МПТТ составила 95,5 дня.

Подтвержденные или подозреваемые ИГИ развились у 7,5 % (3/40) пациентов в течение первого года после трансплантации ГСК, включая один случай кандидемии, один случай сцедоспориоза (обе инфекции как рецидив имевшейся ранее ИГИ) и один случай зигомикоза. Выживаемость на день 180 составила 80,0 % (32/40), а через 1 год – 70,0 % (28/40).

#### Продолжительность терапии

В клинических исследованиях 705 пациентов получали вориконазол более 12 недель, причем 164 из них получали вориконазол более 6 месяцев.

#### Дети

Пятьдесят три (53) пациента детского возраста в возрасте от 2 до < 18 лет получали лечение вориконазолом в двух проспективных открытых несравнительных многоцентровых клинических исследованиях. В одно исследование был включен 31 пациент с возможным, подтвержденным или вероятным инвазивным аспергиллезом (ИА), из которых 14 пациентов имели подтвержденный или вероятный ИА и были включены в анализы эффективности МПТТ. Второе исследование включало 22 пациента с инвазивным кандидозом с кандидемией (ИКК) и кандидозом пищевода (КП), которым была необходима первичная терапия или «терапия спасения», 17 из которых были включены в анализы эффективности МПТТ. У пациентов с ИА показатели частоты общего ответа через 6 недель составляли 64,3 % (9/14), показатель общего ответа составлял 40 % (2/5) среди пациентов в возрасте от 2 до < 12 лет и 77,8 % (7/9) среди пациентов в возрасте от 12 до < 18 лет. Для пациентов с ИКК глобальный ответ на момент ОТ составил 85,7 % (6/7), и у пациентов с КП глобальный ответ на момент ОТ составлял 70 % (7/10). Общая частота ответа (ИКК и КП объединены) составляла 88,9 % (8/9) для детей от 2 до < 12 лет и 62,5 % (5/8) для подростков от 12 до < 18 лет.

#### Клинические исследования по оценке интервала QTc

Для оценки влияния трех пероральных доз вориконазола и кетоконазола на интервал QTc было проведено плацебо-контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование с однократным приемом препарата здоровыми добровольцами. Скорректированное относительно плацебо среднее максимальное удлинение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем составляло 5,1 мсек, 4,8 мсек и 8,2 мсек после применения 800 мг, 1200 мг и 1600 мг вориконазола, соответственно, и 7,0 мсек после применения кетоконазола в дозе 800 мг. Ни у одного участника исследования удлинение интервала QTc не составляло  $\geq 60$  мсек по сравнению с исходным уровнем. Случаи удлинения интервала выше потенциально клинически значимого порогового значения 500 мсек отсутствовали.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Общая характеристика фармакокинетики

Фармакокинетику вориконазола изучали у здоровых лиц, представителей особых групп и пациентов с грибковой инфекцией. Во время перорального применения вориконазола в дозе 200 мг или 300 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с повышенным риском аспергиллеза (в основном в связи со злокачественными новообразованиями лимфоидной или кроветворной ткани) наблюдаемые фармакокинетические характеристики препарата, такие как скорость и равномерность всасывания, способность к накоплению и отсутствие линейной зависимости фармакокинетических параметров от дозы, были схожими с аналогичными показателями у здоровых лиц.

#### Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после перорального приема; максимальные концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигаются через 1–2 часа после приема.

Абсолютная биодоступность вориконазола при пероральном приеме составляет 96 %. При многократном приеме суспензии вориконазола для приема внутрь с пищей с высоким содержанием жира  $C_{\max}$  и  $AUC_{\tau}$  уменьшаются на 34 % и 24 % соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от изменений pH желудочного сока.

### Распределение

Объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг, что указывает на широкое распределение препарата в тканях. Связывание с белками плазмы составляет 58 %.

Вориконазол в концентрациях, поддающихся определению, выявлен во всех образцах спинномозговой жидкости, отобранных у 8 пациентов, участвовавших в программе применения незарегистрированного препарата при неэффективности других методов лечения.

### Биотрансформация

Исследования *in vitro* показали, что вориконазол метаболизируется печеночными изоферментами цитохрома P<sub>450</sub> – CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4.

Для фармакокинетики вориконазола характерна значительная межиндивидуальная вариабельность.

Исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Для этого фермента характерен генетический полиморфизм. Например, низкой активности метаболизирующих вориконазол ферментов можно ожидать у 15–20 % представителей азиатской расы. Среди представителей европеоидной и негроидной рас распространенность лиц с низкой метаболизирующей активностью ферментов составляет 3–5 %. Исследования у здоровых представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов воздействие ( $AUC_{\tau}$ ) препарата в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью. У гетерозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов воздействие вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 72 % от циркулирующих меченных радиоактивной меткой метаболитов в плазме крови. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не влияет на общую эффективность вориконазола.

### Элиминация

Вориконазол элиминируется посредством метаболизма в печени, при этом в неизменном виде с мочой выделяется менее 2 % дозы препарата.

После многократного внутривенного введения и перорального приема меченного радиоактивной меткой вориконазола в моче обнаруживают примерно 80 % и 83 % радиоактивной метки соответственно. После перорального приема и внутривенного введения основная часть (> 94 %) радиоактивной метки выводится в течение первых 96 часов.

Продолжительность терминального периода полувыведения вориконазола зависит от дозы и составляет приблизительно 6 часов после перорального приема 200 мг препарата. В связи с нелинейностью фармакокинетики терминальный период полувыведения не позволяет прогнозировать параметры накопления или элиминации вориконазола.

### Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика вориконазола имеет нелинейный характер за счет насыщения метаболических путей его превращений. При увеличении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) повышение уровня воздействия. Согласно расчетам,

увеличение принимаемой перорально дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению воздействия ( $AUC_T$ ) в среднем в 2,5 раза. При применении пероральной поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается уровень воздействия вориконазола, аналогичный таковому при в/в введении препарата в дозе 3 мг/кг. При применении пероральной поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается воздействие вориконазола, аналогичное воздействию при в/в введении в дозе 4 мг/кг. При применении рекомендуемых насыщающих доз внутривенно или перорально близкие к равновесной концентрации вориконазола в плазме крови достигаются в течение первых 24 часов после введения или приема препарата. Без применения насыщающей дозы при многократном приеме два раза в сутки наблюдается накопление препарата с достижением равновесной концентрации вориконазола в плазме крови у большинства пациентов ко дню 6.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В 10 терапевтических исследованиях медиана средней и максимальной концентрации препарата в плазме крови у отдельных пациентов во всех исследованиях равнялась 2425 нг/мл (межквартильный размах от 1193 до 4380 нг/мл) и 3742 нг/мл (межквартильный размах от 2027 до 6302 нг/мл) соответственно. Положительной связи между средними, максимальными или минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в исследованиях с его применением в терапевтических целях не выявлено; в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях такая связь не изучалась.

В результате анализа данных по фармакокинетике и фармакодинамике, полученных в клинических исследованиях, была выявлена положительная связь между концентрациями вориконазола в плазме и отклонениями от нормы биохимических показателей функции печени и зрительными нарушениями. Коррекция дозы в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях не изучалась.

#### Особые группы пациентов

##### *Почечная недостаточность*

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (уровнями креатинина в сыворотке  $> 2,5$  мг/дл) наблюдается накопление вспомогательного вещества лекарственной формы для внутривенного введения – натриевая соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина (СБЭЦД) (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Печеночная недостаточность*

После однократного перорального приема вориконазола (200 мг) у пациентов с циррозом печени легкой или умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) показатель  $AUC$  был на 233 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияло на связывание вориконазола с белками крови.

В исследовании с многократным пероральным приемом препарата значение  $AUC_T$  было одинаковым у пациентов с циррозом печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), получавших вориконазол в поддерживающей дозе 100 мг два раза в сутки, и у участников с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг два раза в сутки. Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Лица пожилого возраста*

В исследовании с многократным пероральным применением препарата значения  $C_{max}$  и  $AUC_T$  у здоровых пожилых мужчин ( $\geq 65$  лет) были соответственно на 61 % и 86 % выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Существенных различий в значениях  $C_{max}$  и  $AUC_T$

между здоровыми пожилыми женщинами ( $\geq 65$  лет) и здоровыми молодыми женщинами (18–45 лет) не наблюдалось.

В терапевтических исследованиях коррекция дозы в зависимости от возраста участников не осуществлялась. Была установлена взаимосвязь между концентрациями препарата в плазме крови и возрастом пациентов. Профиль безопасности вориконазола у пациентов молодого и пожилого возраста был схож, поэтому необходимость в коррекции дозы у лиц пожилого возраста отсутствует (см. раздел 4.2).

#### Пол

В исследовании с многократным пероральным применением препарата  $C_{\max}$  и  $AUC_{\tau}$  у здоровых молодых женщин были соответственно на 83 % и 113 % выше, чем у молодых здоровых мужчин (18–45 лет). В этом же исследовании не было выявлено существенных различий в  $C_{\max}$  и  $AUC_{\tau}$  у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин ( $\geq 65$  лет).

В программе клинического изучения коррекция дозы в зависимости от пола участников не осуществлялась. Профиль безопасности и концентраций препарата в плазме крови у женщин и мужчин были схожими. Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

#### Дети

Дозы препарата, рекомендуемые к применению у детей и подростков, определены по результатам популяционного фармакокинетического анализа объединенных данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до  $< 12$  лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до  $< 17$  лет. В 3 исследованиях по оценке фармакокинетики препарата у пациентов детского возраста изучали многократные дозы вориконазола 3, 4, 6, 7 и 8 мг/кг при внутривенном введении два раза в сутки и многократные дозы (в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь) 4 мг/кг, 6 мг/кг и 200 мг при пероральном приеме 2 раза в сутки. Насыщающие дозы 6 мг/кг при внутривенном введении два раза в сутки на день 1 с последующим введением дозы 4 мг/кг внутривенно два раза в сутки и дозы 300 мг при пероральном приеме два раза в сутки в форме таблеток изучали в одном исследовании по оценке фармакокинетики препарата у подростков. У детей отмечалась более выраженная межиндивидуальная вариабельность, чем у взрослых.

При сравнении данных по фармакокинетики препарата у детей и взрослых было установлено, что прогнозируемое общее воздействие ( $AUC_{\tau}$ ) у детей после в/в введения насыщающей дозы 9 мг/кг было сопоставимо с воздействием у взрослых после в/в введения насыщающей дозы 6 мг/кг. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после в/в введения поддерживающих доз 4 и 8 мг/кг два раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после в/в введения препарата в дозах 3 и 4 мг/кг два раза в сутки соответственно. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после перорального приема поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимум 350 мг) два раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после перорального приема препарата в дозе 200 мг два раза в сутки. При внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг уровень воздействия вориконазола будет приблизительно в 2 раза превышать уровень воздействия при пероральном приеме препарата в дозе 9 мг/кг.

Поддерживающая доза для в/в введения у детей выше, чем у взрослых, в связи с наличием у детей более выраженной способности к элиминации препарата, обусловленной более высоким соотношением массы печени к массе тела. Однако биодоступность препарата при пероральном приеме у детей с мальабсорбцией и очень низкой относительно возраста массой тела может быть снижена. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

Уровни воздействия вориконазола у большинства подростков были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, получавших препарат по такой же схеме лечения. Однако у некоторых

пациентов раннего подросткового возраста с низкой массой тела наблюдался более низкий уровень воздействия вориконазола, чем у взрослых. Вполне вероятно, что у этих пациентов метаболизм вориконазола более схож с метаболизмом у детей, чем у подростков/взрослых. Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать детские дозы препарата (см. раздел 4.2).

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования с многократным применением вориконазола показали, что препарат оказывает токсическое действие на печень. Признаки гепатотоксичности проявлялись при концентрациях препарата в плазме крови, соответствующих концентрациям при применении в терапевтических дозах у людей, что характерно и для других противогрибковых препаратов. У крыс, мышей и собак вориконазол также вызывал минимальные изменения в надпочечниках. В результате стандартных фармакологических исследований безопасности, генотоксичности или канцерогенного потенциала не было выявлено особых факторов риска для человека.

В исследованиях влияния препарата на репродуктивную функцию вориконазол продемонстрировал наличие тератогенного (исследование на крысах) и эмбриотоксического (исследование на кроликах) потенциала при системных уровнях воздействия, соответствующих таковым при применении препарата у человека в терапевтических дозах. В исследовании пре- и постнатального развития у крыс при более низких уровнях воздействия, чем при применении препарата у людей в терапевтических дозах, вориконазол увеличивал продолжительность беременности и родов и вызывал патологические роды с последующей смертью самок и снижением перинатальной выживаемости потомства. Влияние на роды, вероятно, опосредовано видоспецифическими механизмами, включая снижение уровней эстрадиола, и соответствует влиянию, оказываемому другими азольными противогрибковыми препаратами. Вориконазол при уровнях воздействия, соответствующих уровням воздействия, наблюдавшимся при применении препарата у человека в терапевтических дозах, не оказывал неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию самцов или самок крыс.

Результаты доклинических токсикологических исследований с многократным введением препарата внутривенно свидетельствуют о том, что главными эффектами вспомогательного вещества СБЭЦД являлись вакуолизация эпителия мочевых путей и активация макрофагов в печени и легких. В связи с положительными результатами максимизационного теста на морских свинках (GPMТ) врачам при назначении препарата следует учитывать возможность развития реакции гиперчувствительности при внутривенном введении. Стандартные исследования генотоксичности и репродуктивной токсичности вспомогательного вещества СБЭЦД не выявили особой опасности для человека. Исследования по изучению канцерогенности СБЭЦД не проводились. Показано, что примесь СБЭЦД является алкилирующим мутагеном и по данным исследований обладает канцерогенным действием у грызунов. Эту примесь следует считать потенциально канцерогенной для человека. В свете этих фактов длительность применения лекарственной формы для внутривенного введения не должна превышать 6 месяцев.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натриевая соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина (СБЭЦД)

## 6.2. Несовместимость

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

Препарат Вориконазол Канон нельзя вводить одновременно с препаратами крови или растворами электролитов высокой концентрации, даже если для инфузий используются отдельные катетеры.

Инфузию препарата Вориконазол Канон не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными средствами, включая препараты для парентерального питания (Аминофузин 10 % Плюс). Однако препарат может вводиться одновременно с полным парентеральным питанием и с растворами электролитов невысокой концентрации через отдельные катетеры или отдельный вход многоканального катетера.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.б.

## 6.3. Срок годности (срок хранения)

### Невскрытый флакон

2 года.

### Приготовленный раствор

Препарат Вориконазол Канон представляет собой стерильный лиофилизат без консерванта, предназначенный для однократного применения.

### *После восстановления*

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

### *После разбавления*

С микробиологической точки зрения разведённый препарат следует вводить немедленно.

## 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

## 6.5. Характер и содержание упаковки

По 3400 мг во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 30 мл, укуренные пробками резиновыми бромбутиловыми, закатанные колпачками из фольги алюминиевой.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

**6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Вориконазол Канон выпускается во флаконах для однократного применения. Содержимое флакона восстанавливают, растворяя в 19 мл воды для инъекции, и получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Если растворитель не поступает во флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. таблицу 10) и получают раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл.

Таблица 10. Необходимые объемы концентрата препарата Вориконазол Канон 10 мг/мл.

Масса тела (кг)	Объемы концентрата препарата Вориконазол Канон (10 мг/мл), необходимые для приготовления:				
	Доза 3 мг/кг (число флаконов)	Доза 4 мг/кг (число флаконов)	Доза 6 мг/кг (число флаконов)	Доза 8 мг/кг (число флаконов)	Доза 9 мг/кг (число флаконов)
10	-	4,0 мл (1)	-	8,0 мл (1)	9,0 мл (1)
15	-	6,0 мл (1)	-	12,0 мл (1)	13,5 мл (1)
20	-	8,0 мл (1)	-	16,0 мл (1)	18,0 мл (1)
25	-	10,0 мл (1)	-	20,0 мл (1)	22,5 мл (2)
30	9,0 мл (1)	12,0 мл (1)	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	27,0 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14,0 мл (1)	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12,0 мл (1)	16,0 мл (1)	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	36,0 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18,0 мл (1)	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	40,5 мл (3)
50	15,0 мл (1)	20,0 мл (1)	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	45,0 мл (3)
55	16,5 мл (1)	22,0 мл (2)	33,0 мл (2)	44,0 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	36,0 мл (2)	48,0 мл (3)	54,0 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26,0 мл (2)	39,0 мл (2)	52,0 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	42,0 мл (3)	-	-
75	22,5 мл (2)	30,0 мл (2)	45,0 мл (3)	-	-
80	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	48,0 мл (3)	-	-
85	25,5 мл (2)	34,0 мл (2)	51,0 мл (3)	-	-
90	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	54,0 мл (3)	-	-
95	28,5 мл (2)	38,0 мл (2)	57,0 мл (3)	-	-
100	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	60,0 мл (3)	-	-

Концентрат можно далее разводить следующими растворами:

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

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше неизвестна.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация  
ЗАО «Канонфарма продакшн»  
141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.  
Тел.: + 7 (495) 797-99-54  
Адрес электронной почты: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация  
ЗАО «Канонфарма продакшн»  
141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.  
Тел.: + 7 (495) 797-99-54  
+ 7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)  
Адрес электронной почты: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вориконазол Канон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)  
[https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)