

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ВОРИКОНАЗОЛ АЛВОГЕН**  
**(VORICONAZOLE ALVOGEN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* voriconazole;

1 флакон містить вориконазолу 200 мг;

*допоміжні речовини:* гідроксипропіл-бета-декстрин, натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована (для регулювання рН).

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* від білого до майже білого кольору ліофілізований порошок.

**Фармакотерапевтична група.**

Противірикові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Вориконазол є триазольною противіриковою речовиною. Первинний механізм дії полягає у пригніченні реакції деметилування 14 $\alpha$ -ланостеролу, опосередкованої грибовим цитохромом Р450, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу. Кумуляція 14 $\alpha$ -метил-стеролу корелює з подальшою втратою ергостеролу мембранами грибових клітин та може відповідати за противірикову активність вориконазолу.

Зв'язок між середніми, максимальними чи мінімальними плазмовими концентраціями вориконазолу та ефективністю не був встановлений у ході терапевтичних досліджень і у дослідженнях профілактики.

Дослідження показали позитивний зв'язок між плазмовими концентраціями вориконазолу та відхиленнями у результатах печінкових проб і порушеннями з боку органів зору. Коригування дози не було встановлено у дослідженнях профілактики.

*Фармакокінетика.*

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

Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною через його інтенсивний метаболізм. При підвищенні дози експозиція підвищується більше, ніж пропорційно. Підраховано, що при пероральному застосуванні збільшення дози препарату з 200 мг до 300 мг 2 рази на добу призводить до підвищення його експозиції (площа під кривою «концентрація-час» (AUC)) в середньому в 2,5 разу. Пероральна навантажувальна доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 3 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. Пероральна навантажувальна доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 4 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. При застосуванні навантажувальних доз вориконазолу перорально або

внутрішньовенно його плазмові концентрації, близькі до рівноважних, досягаються впродовж перших 24 годин терапії. Якщо режим навантажувальних доз не використовують, при багаторазовому застосуванні вориконазолу 2 рази на добу у більшості пацієнтів його кумуляція з досягненням рівноважної плазмової концентрації відбувається на 6-ту добу.

**Абсорбція.** Вориконазол швидко та майже повністю абсорбується після перорального застосування з максимальною концентрацією ( $C_{max}$ ) через 1-2 години після застосування. Абсолютна біодоступність вориконазолу після його перорального застосування становить 96 %. При багаторазовому застосуванні вориконазолу з їжею з високим вмістом жирів рівні  $C_{max}$  та АUC знижувалися на 34 % та 24 % відповідно. Зміна рН шлункового соку не впливає на абсорбцію вориконазолу.

**Розподіл.** Об'єм розподілу вориконазолу в рівноважному стані оцінюється на рівні 4,6 л/кг, що свідчить про його значний розподіл у тканинах. Зв'язування вориконазолу з білками плазми крові оцінюється на рівні 58 %. Вориконазол був виявлений у всіх зразках спинномозкової рідини.

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

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15-20 % пацієнтів монголоїдної раси буде властивий повільний метаболізм цього препарату. Серед представників європеїдної та негроїдної рас кількість осіб із повільним метаболізмом становить 35 %. Дослідження, проведені з участю здорових добровольців європеїдної раси та японців, продемонстрували, що у «повільних метаболізаторів» вориконазолу АUC препарату в середньому в 4 рази вища, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів» вориконазолу. Гетерозиготні «швидкі метаболізатори» вориконазолу мають в середньому в 2 рази вищу експозицію препарату, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів».

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

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

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

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

**Порушення функції нирок.** У пацієнтів із нирковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (рівень креатиніну у сироватці крові < 2,5 мг/дл) відбувається накопичення натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру.

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

У ході дослідження багаторазового застосування препарату перорально рівень АUC був подібним у пацієнтів з помірним цирозом печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю), які застосовували підтримувальну дозу 100 мг 2 рази на добу, та у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які застосовували по 200 мг препарату 2 рази на добу. Дані щодо фармакокінетики препарату у пацієнтів із тяжким цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) відсутні.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

Вориконазол застосовують дорослим і дітям для лікування:

- інвазивного аспергільозу;
- кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;
- тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу;
- тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*.

Пацієнтам із прогресуючими інфекціями та інфекціями, що потенційно загрожують життю, вориконазол застосовують як стартову терапію.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до вориконазолу або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Одночасне застосування разом із субстратами CYP3A4, терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом або хінідином, оскільки підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів може призвести до подовження інтервалу QT<sub>c</sub> та зрідка – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*).
- Одночасне застосування з рифампіцином, карбамазепіном та фенобарбіталом, оскільки ці лікарські засоби здатні суттєво знижувати плазмові концентрації вориконазолу.
- Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг на добу або вище, оскільки застосування ефавірензу у таких дозах значно знижує концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців. Вориконазол також значно підвищує концентрації ефавірензу в плазмі крові (при застосуванні нижчих доз див. розділ «Особливості застосування»).
- Одночасне застосування з високими дозами ритонавіру (400 мг або вище 2 рази на добу), оскільки застосування таких доз ритонавіру призводить до суттєвого зниження концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців (при застосуванні нижчих доз ритонавіру див. розділ «Особливості застосування»).
- Одночасне застосування з алкалоїдами ріжків (ерготамін, дигідроерготамін), які є субстратами CYP3A4, оскільки підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів може призвести до ерготизму.
- Одночасне застосування із сиролімусом, оскільки вориконазол може суттєво підвищувати плазмові концентрації сиролімусу.
- Одночасне застосування із препаратами звіробояю.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Вориконазол пригнічує активність та метаболізується ізоферментами цитохрому P450: CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів здатні відповідно підвищувати або знижувати плазмові концентрації вориконазолу, а вориконазол має потенціал підвищувати плазмові концентрації субстанцій, які метаболізуються цими ізоферментами цитохрому P450.

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

Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що пролонгують інтервал QT<sub>c</sub>. У випадках, коли вориконазол також має потенціал підвищувати плазмові концентрації субстанцій, що метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістамінні засоби, хінідин, цизаприд, пімозид), їх одночасне застосування протипоказано.

Інформацію щодо взаємодії вориконазолу та інших лікарських засобів наведено у таблиці 1. Направлення стрілок для кожного параметра фармакокінетики базується на довірчому інтервалі 90 % геометричного середнього коефіцієнта.

Символи та скорочення, використані в таблиці, та їх значення:  $\leftrightarrow$  – знаходиться у межах 80-125 %;  $\uparrow$  – вище 80-125 %;  $\downarrow$  – нижче 80-125 %; \* – двобічні взаємодії;  $AUC_{\tau}$  – площа під кривою над дозовим інтервалом;  $AUC_t$  – площа під кривою від часу «0» до часу із показником, що визначається;  $AUC_{0-\infty}$  – площа під кривою від часу «0» до нескінченності; н/з – не застосовно.

Взаємодії в таблиці наведено у такому порядку: одночасне застосування протипоказано, одночасне застосування вимагає підбору дози та ретельного клінічного та біологічного спостереження, одночасне застосування не має значущих фармакокінетичних взаємодій.

Таблиця 1.

Лікарський засіб (механізм взаємодії)	Взаємодія Середнє геометричне змін, %	Рекомендації щодо одночасного застосування
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин та терфенадин (CYP3A4-субстрати)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, підвищення концентрацій цих речовин у плазмі крові може призводити до подовження інтервалу QT <sub>c</sub> та рідко – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует»	<i>Протипоказано</i>
Карбамазепін та барбітурати тривалої дії, наприклад фенобарбітал, мефобарбітал (потужні індуктори CYP450)	Незважаючи на відсутність відповідних досліджень, очікується, що карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть значно знижувати плазмові концентрації вориконазолу	<i>Протипоказано</i>
Ефавіренз (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4)  400 мг 1 раз на добу разом із вориконазолом у дозі 200 мг 2 рази на добу*  300 мг 1 раз на добу одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу*	$C_{\max}$ ефавірензу $\uparrow$ 38 % $AUC_{\tau}$ ефавірензу $\uparrow$ 44 % $C_{\max}$ вориконазолу $\downarrow$ 61 % $AUC_{\tau}$ вориконазолу $\downarrow$ 77 %  Порівняно з 600 мг ефавірензу 1 раз на добу: $C_{\max}$ ефавірензу $\leftrightarrow$ $AUC_{\tau}$ ефавірензу $\uparrow$ 17 %  Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: $C_{\max}$ вориконазолу $\uparrow$ 23 % $AUC_{\tau}$ вориконазолу $\downarrow$ 7 %	Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг 1 раз на добу чи вище <i>протипоказано</i>  При одночасному застосуванні вориконазолу та ефавірензу підтримувальну дозу вориконазолу слід збільшити до 400 мг 2 рази на добу, а дозу ефавірензу слід зменшити до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід повернутися до початкової дози ефавірензу
Алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін та дигідроерготамін (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, відомо, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації алкалоїдів ріжків і призводити до розвитку ерготизму	<i>Протипоказано</i>
Рифабутин (потужний індуктор CYP450)		Слід уникати одночасного застосування вориконазолу

<p>300 мг 1 раз на добу</p> <p>300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 350 мг 2 рази на добу*)</p> <p>300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу*)</p>	<p><math>C_{\max}</math> вориконазолу ↓ 69 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↓ 78 %</p> <p>Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: <math>C_{\max}</math> вориконазолу ↓ 4 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↓ 32 %</p> <p><math>C_{\max}</math> рифабутину ↑ 195 % <math>AUC_{\tau}</math> рифабутину ↑ 331 %</p> <p>Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: <math>C_{\max}</math> вориконазолу ↑ 104 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↑ 87 %</p>	<p>та рифабутину, якщо тільки користь не переважає ризик. Підтримувальна доза вориконазолу може бути підвищена до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 350 мг перорально 2 рази на добу (від 100 мг до 200 мг перорально 2 рази на добу для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг). При одночасному застосуванні рифабутину та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов'язаних із рифабутином (таких як увеїт)</p>
<p>Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) (потужний індуктор CYP450)</p>	<p><math>C_{\max}</math> вориконазолу ↓ 93 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↓ 96 %</p>	<p><i>Протипоказано</i></p>
<p>Ритонавір (інгібітор протеаз) (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4)</p> <p>Високі дози (400 мг 2 рази на добу)</p> <p>Низькі дози (100 мг 2 рази на добу)*</p>	<p><math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{\tau}</math> ритонавіру ↔ <math>C_{\max}</math> вориконазолу ↓ 66 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↓ 82 %</p> <p><math>C_{\max}</math> ритонавіру ↓ 25 % <math>AUC_{\tau}</math> ритонавіру ↓ 13 % <math>C_{\max}</math> вориконазолу ↓ 24 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↓ 39 %</p>	<p>Одночасне застосування вориконазолу та високих доз ритонавіру (400 мг та вище 2 рази на добу) <i>протипоказано</i> (див. розділ «Протипоказання»). Одночасного застосування вориконазолу та низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу) слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик</p>
<p>Препарати звіробою (індуктор CYP450; індуктор Р-глікопротеїну) 300 мг тричі на добу (одночасне застосування із 400 мг вориконазолу разово)</p>	<p>У незалежному опублікованому дослідженні <math>AUC_{0-\infty}</math> вориконазолу ↓ 59 %</p>	<p><i>Протипоказано</i></p>
<p>Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат р-глікопротеїну)</p>	<p>Хоча відповідні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол може спричинити значне підвищення плазмової концентрації еверолімусу.</p>	<p>Одночасне застосування еверолімусу та вориконазолу не рекомендується, оскільки вориконазол може спричинити значне підвищення концентрації еверолімусу</p>
<p>Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4), 200 мг 1 раз на</p>	<p><math>C_{\max}</math> вориконазолу ↑ 57 % <math>AUC_{\tau}</math> вориконазолу ↑ 79 % <math>C_{\max}</math> флуконазолу – н/з</p>	<p>Не встановлено, яке зниження дози та/або частоти застосування</p>

добу	AUC <sub>τ</sub> флуконазолу – н/з	вориконазолу та флуконазолу необхідне для уникнення цього ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендується проводити моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із вориконазолом
Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450)  300 мг 1 раз на добу  300 мг 1 раз на добу (одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу)*	C <sub>max</sub> вориконазолу ↓ 49 % AUC <sub>τ</sub> вориконазолу ↓ 69 %  C <sub>max</sub> фенітоїну ↑ 67 % AUC <sub>τ</sub> фенітоїну ↑ 81 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C <sub>max</sub> вориконазолу ↑ 34 % AUC <sub>τ</sub> вориконазолу ↑ 39 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не переважає ризик. При одночасному застосуванні фенітоїну та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну в плазмі крові  Фенітоїн можна застосовувати одночасно з вориконазолом за умови підвищення підтримувальної дози вориконазолу до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 400 мг перорально 2 рази на добу (зі 100 мг до 200 мг на добу перорально 2 рази на добу – пацієнтам із масою тіла нижче 40 кг)
Антикоагулянти Варфарин (субстрат CYP2C9) (разова доза 30 мг варфарину одночасно з 300 мг вориконазолу 2 рази на добу)  Інші пероральні кумарини, такі як фенпрокумон, аценокумарол (субстрати CYP2C9 та CYP3A4)	Максимально протромбіновий час збільшувався приблизно вдвічі  Хоча відповідні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації кумаринів та таким чином спричинити подовження протромбінового часу	Рекомендується ретельно контролювати протромбіновий час та інші відповідні показники згортання крові і здійснювати відповідну корекцію доз антикоагулянтів
Бензодіазепіни, наприклад мідазолам, триаололам, алпразолам (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, очікується, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації бензодіазепінів, що метаболізуються CYP3A4, та призводити до подовження	Слід розглянути можливість зниження дози бензодіазепінів

	седативного ефекту	
<p>Імуносупресанти (субстрати СYP3A4)</p> <p>Сиролімус (разова доза 2 мг)</p> <p>Циклоспорин (при застосуванні реципієнтам, які знаходяться у стабільному стані після трансплантації нирок та постійно застосовують циклоспорин)</p> <p>Такролімус (разова доза 0,1 мг/кг)</p>	<p>У незалежному опублікованому дослідженні: <math>C_{max}</math> сиролімусу ↑ у 6,6 разу, <math>AUC_{0-\infty}</math> сиролімусу ↑ в 11 разів</p> <p><math>C_{max}</math> циклоспорину ↑ 13 % <math>AUC_{\tau}</math> циклоспорину ↑ 70 %</p> <p><math>C_{max}</math> такролімусу ↑ 117 % <math>AUC_{\tau}</math> такролімусу ↑ 221 %</p>	<p>Одночасне застосування <i>протипоказано</i></p> <p>На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують циклоспорин, рекомендується зниження дози циклоспорину в 2 рази та ретельне спостереження за його рівнем. Підвищений рівень циклоспорину асоціюється з нефротоксичними ефектами. <u>Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень циклоспорину та у разі необхідності – підвищити його дозу</u></p> <p>На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують такролімус, рекомендується зниження дози такролімусу до третини від початкової дози та ретельний моніторинг рівня такролімусу. Підвищений рівень такролімусу асоціювався із нефротоксичними ефектами. <u>Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень такролімусу та підвищення його дози згідно з показаннями</u></p>
<p>Опіати тривалої дії (субстрати СYP3A4)</p> <p>Оксикодон (10 мг разово)</p>	<p>У незалежному опублікованому дослідженні: <math>C_{max}</math> оксикодону ↑ у 1,7 разу <math>AUC_{0-\infty}</math> оксикодону ↑ у 3,6 разу</p>	<p>Слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються СYP3A4 (наприклад гідрокодону). Рекомендується ретельний моніторинг побічних реакцій, асоційованих з опіатами</p>
<p>Метадон (субстрат СYP3A4) (32-100 мг 1 раз на добу)</p>	<p><math>C_{max}</math> R-метадону (активного) ↑ 31 % <math>AUC_{\tau}</math> R-метадону (активного) ↑ 47 % <math>C_{max}</math> S-метадону ↑ 65 %</p>	<p>Рекомендується постійний нагляд щодо розвитку побічних реакцій та токсичних ефектів, асоційованих із</p>

	AUC <sub>τ</sub> S-метадону ↑ 103 %	підвищеними плазмовими концентраціями метадону, включаючи подовження інтервалу QT. Може бути необхідним зниження дози метадону
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (субстрати CYP2C9)  Ібупрофен (400 мг разово)  Диклофенак (50 мг разово)	C <sub>max</sub> S-ібупрофену ↑ 20 % AUC <sub>0-∞</sub> S-ібупрофену ↑ 100 %  C <sub>max</sub> диклофенаку ↑ 114 % AUC <sub>0-∞</sub> диклофенаку ↑ 78 %	Рекомендується моніторинг розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, пов'язаних із НПЗП. Може бути необхідною корекція дози НПЗП
Омепразол (інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 та CYP3A4) 40 мг 1 раз на добу*	C <sub>max</sub> омепразолу ↑ 116 % AUC <sub>τ</sub> омепразолу ↑ 280 % C <sub>max</sub> вориконазолу ↑ 15 % AUC <sub>τ</sub> вориконазолу ↑ 41 % Метаболізм інших інгібіторів протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, також може пригнічуватися вориконазолом, що може призвести до підвищення їх плазмових концентрацій	Корекція дози вориконазолу не рекомендується.  На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують омепразол (40 мг або вище), рекомендується зниження дози омепразолу вдвічі
Пероральні контрацептиви (субстрати CYP3A4, інгібітори CYP2C19)  Норетистерон/етинілестрадіол (1 мг/0,035 мг 1 раз на добу)	C <sub>max</sub> етинілестрадіолу ↑ 36 % AUC <sub>τ</sub> етинілестрадіолу ↑ 61 % C <sub>max</sub> норетистерону ↑ 15 % AUC <sub>τ</sub> норетистерону ↑ 53 % C <sub>max</sub> вориконазолу ↑ 14 % AUC <sub>τ</sub> вориконазолу ↑ 46 %	Рекомендується моніторинг розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням пероральних контрацептивів та вориконазолу
Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4) Альфентаніл (20 мкг/кг разово, одночасно з налоксоном)  Фентаніл (5 мкг/кг разово)	У незалежному опублікованому дослідженні: AUC <sub>0-∞</sub> альфентанілу ↑ у 6 разів  У незалежному опублікованому дослідженні: AUC <sub>0-∞</sub> фентанілу ↑ в 1,34 разу	Слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших структурно подібних до альфентанілу опіатів короткої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Рекомендується моніторинг стану пацієнта щодо пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів
Статини, наприклад ловастатин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол, ймовірно, здатний підвищувати плазмові рівні статинів, які метаболізуються CYP3A4, що може призводити до рабдоміолізу	Рекомендується розглянути можливість зниження дози статинів
Похідні сульфонілсечовини, наприклад толбутамід,	Хоча відповідні дослідження не проводили, відомо, що	Необхідний ретельний моніторинг рівня глюкози



гліпізид, глібурид (субстрати СУР2С9)	вориконазол може підвищувати рівень похідних сульфонілсечовини у плазмі крові і таким чином спричиняти гіпоглікемію	крові. Рекомендовано розглянути доцільність зниження дози похідних сульфонілсечовини
Алкалоїди барвінку, наприклад вінкристин та вінбластин (субстрати СУР3А4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол може підвищувати рівень алкалоїдів барвінку у плазмі крові та призводити до розвитку нейротоксичних ефектів	Рекомендується розглянути доцільність зниження дози алкалоїдів барвінку
Інші інгібітори ВІЛ-протеази, наприклад саквінавір, ампренавір та нелфінавір* (інгібітори СУР3А4)	Клінічні дослідження не проводилися. Результати досліджень <i>in vitro</i> свідчать про те, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, та метаболізм вориконазолу може пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази	Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності. Може бути доцільною корекція дози
Інші нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), наприклад делавірдин, невірапін (субстрати та інгібітори СУР3А4 або індуктори СУР450)	Клінічні дослідження не проводили. Дослідження <i>in vitro</i> свідчать про те, що метаболізм вориконазолу може пригнічуватися ННІЗТ та вориконазол може пригнічувати метаболізм ННІЗТ. За результатами досліджень впливу ефавірензу на вориконазол можна припустити, що метаболізм вориконазолу може бути індукований ННІЗТ	Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності. Може бути доцільною корекція дози
Циметидин (неспецифічний інгібітор СУР450, підвищує рН шлункового соку) (400 мг 2 рази на добу)	$C_{max}$ вориконазолу ↑ 18 % $AUC_{\tau}$ вориконазолу ↑ 23 %	Не вимагає корекції дози
Дигоксин (субстрат Р-глікопротеїну) (0,25 мг 1 раз на добу)	$C_{max}$ дигоксину ↔ $AUC_{\tau}$ дигоксину ↔	Не вимагає корекції дози
Індінавір (інгібітор та субстрат СУР3А4) (800 мг 3 рази на добу)	$C_{max}$ вориконазолу ↔ $AUC_{\tau}$ вориконазолу ↔ $C_{max}$ індінавіру ↔ $AUC_{\tau}$ індінавіру ↔	Не вимагає корекції дози
Антибіотики групи макролідів Еритроміцин (інгібітор СУР3А4) (1 г 2 рази на добу)	$C_{max}$ і $AUC_{\tau}$ вориконазолу ↔	Не вимагає корекції дози
Азитроміцин (500 мг 1 раз на добу)	$C_{max}$ і $AUC_{\tau}$ вориконазолу ↔ Дія вориконазолу на еритроміцин чи азитроміцин	

	невідомо	
Мікофенолова кислота (субстрат УДФ- глюкуронілтрансферази) (1 г разово)	$C_{max}$ та AUC <sub>t</sub> мікофенолової кислоти ↔	Не вимагає корекції дози
Преднізолон (субстрат CYP3A4) (60 мг разово)	$C_{max}$ преднізону ↑ 11 % AUC <sub>0-∞</sub> преднізону ↑ 34 %	Не вимагає корекції дози
Ранітидин (підвищує рН шлункового соку) (150 мг 2 рази на добу)	$C_{max}$ та AUC <sub>τ</sub> вориконазолу ↔	Не вимагає корекції дози

### **Особливості застосування.**

**Гіперчутливість.** Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів.

**Тривалість застосування.** Не слід застосовувати вориконазол внутрішньовенно довше ніж 6 місяців.

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

- вроджене або набуте подовження інтервалу QT<sub>c</sub>;
- кардіоміопатія, особливо при наявності серцевої недостатності;
- синусова брадикардія;
- наявність симптомних аритмій;
- одночасне застосування лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал QT<sub>c</sub>.

Слід здійснювати моніторинг таких електролітних порушень, як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, а у разі необхідності проводити їх корекцію перед початком застосування вориконазолу та впродовж лікування. З участю здорових добровольців було проведено дослідження впливу на інтервал QT<sub>c</sub> разового застосування вориконазолу в дозах, що до 4 разів перевищували звичайну добову дозу. У жодного учасника дослідження цей інтервал не перевищував потенційно клінічно значущий поріг у 500 мс.

**Реакції, пов'язані із введенням препарату шляхом інфузії.**

При введенні препарату шляхом інфузії спостерігалися реакції, що пов'язують із введенням препарату шляхом інфузії, головним чином припливи та нудота. Залежно від тяжкості симптомів слід розглянути можливість припинення терапії.

**Гепатотоксичність.** У ході досліджень при застосуванні вориконазолу нечасто спостерігалися серйозні реакції з боку печінки (включаючи клінічно виражений гепатит, холестази та фульмінантну печінкову недостатність, у тому числі з летальним наслідком). Реакції з боку печінки спостерігалися у першу чергу у пацієнтів із важкими супутніми захворюваннями (особливо при зловживанні зловживаннях крові). Транзиторні реакції з боку печінки, включаючи гепатит та жовтяницю, спостерігалися у пацієнтів за відсутності інших ідентифікованих чинників ризику. Порушення функції печінки були оборотними та зазвичай зникали після відміни терапії.

**Моніторинг функцій печінки.** Пацієнтів, які застосовують вориконазол, слід регулярно оглядати щодо гепатотоксичності. Спостереження за пацієнтами повинно включати лабораторну оцінку функцій печінки (зокрема аспартатамінотрансфераза (АСТ) та аланінамінотрансфераза (АЛТ)) на початку застосування препарату та щонайменше 1 раз на тиждень протягом першого місяця лікування. Тривалість лікування має бути настільки короткою, наскільки це можливо, однак, якщо з огляду на оцінку співвідношення ризик/користь лікування продовжується, частота обстеження може бути зменшеною до 1 разу на місяць за умови відсутності змін результатів печінкових проб.

Якщо результати печінкових проб демонструють значуще підвищення, застосування

препарату слід припинити, за винятком випадків, коли після медичної оцінки співвідношення ризик-користь доцільно продовжити застосування препарату.

Моніторинг функціонального стану печінки слід проводити як у дітей, так і в дорослих.

*Побічні реакції з боку органів зору.* Повідомлялося про тривалі побічні реакції з боку органів зору, включаючи нечіткість зору, неврит зорового нерва і набряк диска зорового нерва.

*Побічні реакції з боку нирок.* Повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності при застосуванні препарату пацієнтам з тяжкими захворюваннями. У пацієнтів, які застосовують вориконазол, можливе зниження функції нирок при одночасному застосуванні нефротоксичних лікарських засобів та/або при супутніх станах.

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

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

*Дерматологічні побічні реакції.* У пацієнтів, які застосовували вориконазол, рідко виникали ексфолюативні шкірні реакції, наприклад синдром Стівенса-Джонсона. Пацієнти, у яких під час застосування препарату з'явилися висипи, повинні знаходитися під ретельним наглядом. Застосування препарату слід припинити при прогресуванні уражень.

Також застосування препарату пов'язане з проявами фототоксичності та псевдопорфірією. При застосуванні препарату пацієнтам, включаючи дітей, рекомендується уникати впливу прямого сонячного світла та вдаватися до таких заходів, як використання захисного одягу та сонцезахисного крему з високим фактором захисту (SPF).

*Тривале лікування.* У разі необхідності застосування препарату (лікування чи профілактика) понад 180 днів (6 місяців) слід провести ретельну оцінку співвідношення користі та ризику; лікарям слід розглянути можливість обмежити експозицію препарату.

Про розвиток нижчезазначених тяжких побічних реакцій повідомлялося в асоціації із тривалим застосуванням препарату.

– *Плоскоклітинна карцинома шкіри* спостерігалася у пацієнтів, деякі з яких раніше повідомляли про реакції фототоксичності. У разі виникнення реакцій фототоксичності необхідна консультація різних спеціалістів, і пацієнта слід направити до дерматолога. Слід розглянути можливість припинення застосування препарату та призначити альтернативні протигрибкові засоби. Якщо застосування препарату триває, незважаючи на виникнення уражень, пов'язаних із фототоксичністю, пацієнтам слід проходити системне та регулярне дерматологічне обстеження для раннього виявлення та лікування передракових уражень. У разі виявлення передракових уражень шкіри або плоскоклітинної карциноми застосування препарату слід припинити.

– *Випадки неінфекційного періоститу з підвищенням рівнів фторидів і лужної фосфатази* спостерігалися у пацієнтів після трансплантації. У разі появи болю в кістках і рентгенографічної картини, характерної для періоститу, після консультації з відповідними фахівцями слід розглянути можливість припинення застосування препарату.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 2 років не встановлені. Вориконазол рекомендовано застосовувати дітям віком від 2 років. Як дорослим, так і дітям необхідний моніторинг функції печінки. У пацієнтів віком 2-12 років пероральна біодоступність препарату може бути обмеженою у зв'язку з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла. Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати препарат внутрішньовенно.

Частота розвитку реакцій фототоксичності у дітей є вищою. Оскільки повідомлялося про еволюцію до плоскоклітинної карциноми, необхідно вдатися до суворих заходів щодо забезпечення фотопротекції для цієї категорії пацієнтів. Дітям, які зазнали пошкоджень, що призводять до фотостаріння (наприклад лентигіноз та ефеліди), необхідно уникати перебування на сонці та рекомендовано дерматологічний нагляд навіть після закінчення лікування.

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

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450). При одночасному застосуванні фенітоїну та вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну. Одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик.

Ефавіренз (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні вориконазолу та ефавірензу дозу вориконазолу слід підвищити до 400 мг кожні 12 годин, а дозу ефавірензу – зменшити до 300 мг кожні 24 години.

Рифабутин (потужний індуктор CYP450). При одночасному застосуванні вориконазолу та рифабутину необхідний ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, які може спричинити рифабутин (таких як увеїт). Одночасного застосування вориконазолу та рифабутину слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик.

Ритонавір (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу), якщо тільки користь для пацієнта від застосування вориконазолу не переважає ризик.

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат р-глікопротеїну). Одночасне застосування еверолімусу та вориконазолу не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол спричиняє значне підвищення концентрації еверолімусу. На цей час інформації щодо дозового режиму недостатньо.

Метадон (субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні метадону та вориконазолу рекомендовано проводити ретельне обстеження щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, які може спричинити метадон (включаючи подовження інтервалу QTc), оскільки рівні метадону підвищуються при одночасному застосуванні вориконазолу. Може виникнути необхідність у зниженні дози метадону.

Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів короткої дії та вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, що подібні за структурою до альфентанілу та метаболізуються CYP3A4 (таких як суфентаніл). Може бути необхідним моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів (включаючи довшу тривалість моніторингу дихальних функцій), оскільки при одночасному застосуванні опіатів короткої дії з вориконазолом період напіввиведення альфентанілу подовжується в 4 рази, а відповідно до опублікованих даних одного дослідження одночасне застосування фентанілу та вориконазолу призвело до підвищення середнього рівня AUC<sub>0-∞</sub> фентанілу.

Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів тривалої дії та вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Може бути необхідним моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів.

Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4). Одночасне пероральне застосування вориконазолу та флуконазолу призводить до значущого підвищення C<sub>max</sub> та AUC<sub>T</sub> вориконазолу у здорових добровольців. Невідомо, яке зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу та флуконазолу забезпечило б зникнення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендований моніторинг побічних реакцій, асоційованих із вориконазолом.

*Вміст натрію.* Кожен флакон препарату містить 88,74 мг натрію, що слід враховувати при застосуванні препарату пацієнтам, яким необхідно контролювати споживання натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Не існує достатньо даних щодо застосування вориконазолу вагітним жінкам.

Потенційний ризик при застосуванні препарату для людини невідомий.

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

Жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, під час застосування препарату слід застосовувати ефективні протизаплідні засоби.

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

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

Перед початком застосування препарату та протягом його застосування необхідно проводити моніторинг порушень електролітного балансу, таких як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, та при необхідності провести їх корекцію.

Рекомендовано вводити препарат із максимальною швидкістю 3 мг/кг/год протягом 1-3 годин.

### ***Лікування.***

*Дорослі.* Для досягнення в перший день плазмових концентрацій, близьких до рівноважних, терапію препаратом слід розпочинати з відповідного режиму навантажувальних доз, які застосовують перорально або внутрішньовенно. З огляду на високу біодоступність препарату при його пероральному застосуванні (96 %), при наявності клінічних показань можна змінювати шлях введення препарату з внутрішньовенного на пероральний і навпаки.

Детальні рекомендації щодо дозування наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Схема застосування	Внутрішньовенно	Перорально	
		Пацієнти з масою тіла 40 кг або більше*	Пацієнти з масою тіла менше 40 кг*
<i>Навантажувальні дози</i> (протягом перших 24 годин лікування)	6 мг/кг кожні 12 годин	400 мг кожні 12 годин	200 мг кожні 12 годин
<i>Підтримувальні дози</i> (через 24 години від початку лікування)	4 мг/кг 2 рази на добу	200 мг 2 рази на добу	100 мг 2 рази на добу

\* У тому числі пацієнти віком від 15 років.

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

### ***Корекція дози для дорослих.***

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

Якщо у пацієнта адекватна відповідь на лікування відсутня, підтримувальну дозу можна збільшити до 300 мг 2 рази на добу перорально. Пацієнтам із масою тіла менше 40 кг дозу препарату можна збільшити до 150 мг 2 рази на добу перорально.

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

У разі появи побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, слід розглянути можливість припинити застосування вориконазолу та розпочати застосування альтернативних противірусних засобів.

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами.

Одночасно з вориконазолом можна застосовувати рифабутин або фенітоїн за умови підвищення підтримувальної дози вориконазолу до 5 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно.

Одночасно з вориконазолом можна застосовувати ефавіренз за умови підвищення підтримувальної дози вориконазолу до 400 мг кожні 12 годин та зниження дози ефавірензу на 50 %, тобто до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід застосовувати початкову дозу ефавірензу.

*Пацієнти літнього віку.* Немає необхідності в корекції дози пацієнтам літнього віку.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

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

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

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

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Пацієнтам із цирозом печінки легкого та помірної ступеня тяжкості (клас А або В за класифікацією Чайлда-П'ю) рекомендовано застосовувати звичайні режими навантажувальних доз, при цьому підтримувальну дозу необхідно зменшити вдвічі.

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

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

Застосування препарату асоціювалося із підвищенням рівня показників функцій печінки та клінічними ознаками ураження печінки, такими як жовтяниця, тому застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функцій печінки важкого ступеня слід лише тоді, коли користь переважає потенційний ризик. Слід здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами із порушенням функції печінки щодо розвитку токсичних ефектів препарату.

Метод застосування.

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

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

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

Для одержання розчину, придатного для інфузії, необхідний об'єм одержаного після розчинення концентрату слід додати до сумісного із препаратом рекомендованого розчину для інфузій (детальна інформація наведена нижче) для одержання розчину вориконазолу із концентрацією 0,5-5 мг/мл.

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

Таблиця 3.

Маса тіла (кг)	Об'єм концентрату препарату (10 мг/мл), необхідний для одержання:				
	دوزи 3 мг/кг (кількість флаконів)	دوزи 4 мг/кг (кількість флаконів)	دوزи 6 мг/кг (кількість флаконів)	دوزи 8 мг/кг (кількість флаконів)	دوزи 9 мг/кг (кількість флаконів)
10	–	4.0 мл (1)	–	8 мл (1)	9 мл (1)
15	–	6.0 мл (1)	–	12 мл (1)	13,5 мл (1)
20	–	8.0 мл (1)	–	16 мл (1)	18 мл (1)
25	–	10 мл (1)	–	20 мл (1)	22,5 мл (1)
30	9 мл (1)	12 мл (1)	18 мл (1)	24 мл (2)	27 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14 мл (1)	21 мл (2)	28 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12 мл (1)	16 мл (1)	24 мл (2)	32 мл (2)	36 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18 мл (1)	27 мл (2)	36 мл (2)	40,5 мл (2)
50	15 мл (1)	20 мл (1)	30 мл (2)	40 мл (2)	45 мл (2)
55	16,5 мл (1)	22 мл (2)	33 мл (2)	44 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18 мл (1)	24 мл (2)	36 мл (2)	48 мл (3)	54 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26 мл (2)	39 мл (2)	52 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21 мл (2)	28 мл (2)	42 мл (3)	–	–
75	22,5 мл (2)	30 мл (2)	45 мл (3)	–	–
80	24 мл (2)	32 мл (2)	48 мл (3)	–	–
85	25,5 мл (2)	34 мл (2)	51 мл (3)	–	–
90	27 мл (2)	36 мл (2)	54 мл (3)	–	–
95	28,5 мл (2)	38 мл (2)	57 мл (3)	–	–
100	30 мл (2)	40 мл (2)	60 мл (3)	–	–

Відновлений розчин можна розвести такими розчинами:

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

Сумісність вориконазолу з іншими розчинниками невідома.

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

Інформація щодо застосування препарату для профілактики наведена нижче.

#### Профілактика у дорослих і дітей

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

#### Дозування.

Рекомендований режим дозування з метою профілактики такий самий, як при лікуванні у відповідних вікових групах. Див. таблиці 2 і 4.

#### Тривалість профілактики.

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

Застосування вориконазолу як профілактика протягом більш ніж 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користі і ризику.

#### Коригування дози (стосується як лікування, так і профілактики).

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

### *Діти.*

Препарат застосовують дітям віком від 2 років. Безпека та ефективність застосування вориконазолу дітям до 2 років не встановлені.

Інформація щодо застосування препарату для профілактики дітям наведена вище.

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

Таблиця 4

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

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

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

*Підбір дози для дітей віком 2-12 років та дітям віком 12-14 років із масою тіла < 50 кг.*

Якщо відповідь пацієнта на лікування недостатня, дозу препарату внутрішньовенно можна збільшувати по 1 мг/кг. Якщо пацієнт не переносить лікування, дозу препарату внутрішньовенно необхідно знижувати по 1 мг/кг.

Застосування препарату пацієнтам віком 2-12 років із нирковою або печінковою недостатністю не досліджували.

### **Передозування.**

Повідомлялося про 3 випадки ненавмисного передозування. Усі 3 випадки спостерігалися у дітей при внутрішньовенному застосуванні препарату в дозах, які до 5 разів перевищували рекомендовану. Єдиною побічною реакцією, про яку повідомлялося, була фотофобія тривалістю 10 хвилин. Антидот до вориконазолу невідомий.

Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кліренс натрію  $\beta$ -циклодекстрину сульфобутилового ефіру при гемодіалізі становить 55 мл/хв.

При передозуванні гемодіаліз може сприяти виведенню вориконазолу та натрію  $\beta$ -циклодекстрину сульфобутилового ефіру з організму.

### **Побічні реакції.**

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

Загалом побічні реакції були від легкого до помірного ступеня тяжкості.

*Інфекції та інвазії:* гастроентерит, синусит, гінгівіт, псевдомембранозний коліт, лімфангіт, перитоніт.

*Доброякісні, злаякісні та невстановлені новоутворення (включаючи кісту та поліпи):* плоскоклітинна карцинома.

*З боку системи крові:* агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, недостатність кісткового мозку, лейкопенія, лімфаденопатія, еозінофілія.

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, анафілактоїдні реакції.

*З боку ендокринної системи:* недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз.

*З боку метаболізму:* периферичний набряк, гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

*З боку психіки:* депресія, галюцинації, тривожні стани, безсоння, ажитація, сплутаність свідомості.



*З боку нервової системи:* головний біль, судоми, тремор, парестезія, гіпертонус, сонливість, синкопе, запаморочення, набряк головного мозку, енцефалопатія, екстрапірамідні симптоми, периферична невропатія, атаксія, гіпестезія, дисгевзія, ністагм, печінкова енцефалопатія, синдром Гійєна-Барре.

*З боку органів зору:* погіршення зору (включаючи нечіткість зору, хроматопсію та фотофобію), крововиливи в сітківку, окулогірний криз, розлади з боку зорового нерва (включаючи неврит зорового нерва, набряк диска зорового нерва, склерит, блефарит, диплопія, атрофія зорового нерва, помутніння рогівки).

*З боку органів слуху:* зниження слуху, вертиго, шум у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія, фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистолія, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм, артеріальна гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт.

*З боку дихальної системи:* порушення дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів.

*З боку травного тракту:* біль у животі, нудота, блювання, діарея, диспепсія, запор, хейліт, панкреатит, дуоденіт, глосит, набряк язика.

*З боку гепатобіліарної системи:* аномальні результати печінкових проб (включаючи АСТ, АЛТ, лужну фосфатазу, гамма-глутамілтранспептидазу, лактатдегідрогеназу, білірубін), жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність, гепатомегалія, холецистит, жовчнокам'яна хвороба.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* висипання, ексфолювативний дерматит, макулопапульозні висипи, свербіж, алопеція, еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, псоріаз, кропив'янка, алергічний дерматит, фототоксичність, макульозні висипи, папульозні висипи, пурпура, екзема, псевдопорфірія, стійка лікарська еритема, дискоїдний червоний вовчак.

*З боку кістково-м'язової системи:* біль у спині, артрит, періостит.

*З боку сечовидільної системи:* гостра ниркова недостатність, гематурія, гострий некроз каналців, протеїнурія, альбумінурія, нефрит.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* пірексія, біль у грудях, набряк обличчя, астенія, грипоподібні захворювання, озноб, реакції у місці введення.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня креатиніну в крові, подовження інтервалу QT<sub>c</sub> на електрокардіограмі, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня холестерину в крові.

*Розлади з боку органів зору.* У ході досліджень дуже часто спостерігалось погіршення зору, пов'язане із застосуванням вориконазолу. Як при короткостроковій, так і при довгостроковій терапії у пацієнтів спостерігалось змінене/посилене зорове сприйняття, нечіткість зору, порушення сприйняття кольорів або фотофобія. Такі розлади зору мали оборотний характер і в більшості випадків спонтанно зникали протягом 60 хвилин; клінічно значущих довготривалих реакцій з боку зору не спостерігалось. Після багаторазового застосування вориконазолу повідомлялося про послаблення симптоматики. Розлади зору в цілому були легкими, рідко призводили до відміни препарату та не асоціювалися з тривалими залишковими реакціями. Розлади зору можуть бути пов'язані з високими плазмовими концентраціями та/або дозами препарату.

Механізм виникнення розладів зору невідомий, хоча, найвірогідніше, препарат впливає на сітківку. Застосування вориконазолу спричиняло зниження амплітуди хвиль на електроретинограмі під час клінічного дослідження впливу вориконазолу на функцію сітківки за участю здорових добровольців. Зміни на електроретинограмі не прогресували протягом 29 днів терапії та повністю зникали після відміни вориконазолу.

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про тривалі побічні реакції з боку органів зору.

*Реакції з боку шкіри.* У пацієнтів, які застосовували вориконазол у ході досліджень, часто спостерігалися реакції з боку шкіри, але такі пацієнти одночасно застосовували багато інших лікарських засобів для лікування основного тяжкого захворювання. Більшість висипань були легкими або помірними за ступенем тяжкості. Тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром

Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та мультиформну еритему, протягом застосування вориконазолу спостерігалися рідко.

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

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку серйозних реакцій фоточутливості, особливо протягом тривалого застосування препарату.

Повідомлялося про випадки плоскоклітинної карциноми у пацієнтів, які застосовували вориконазол впродовж тривалого часу; механізм цього не встановлений.

*Функціональні проби печінки.* Відхилення від норми показників функції печінки може бути пов'язано з високими плазмовими концентраціями та/або дозами препарату. Більшість відхилень від норми показників функції печінки зникали під час подальшого застосування препарату без корекції його дози або після корекції дози, включаючи відміну препарату.

У пацієнтів з іншими тяжкими основними захворюваннями застосування вориконазолу іноді було пов'язане з випадками серйозних гепатотоксичних реакцій. Такі реакції включали жовтяницю, рідко – гепатит і печінкову недостатність із летальним наслідком.

*Реакції, пов'язані із введенням препарату шляхом інфузії.*

Повідомлялося про розвиток реакцій анафілактоїдного типу, включаючи припливи, пропасницю, підвищене потовиділення, тахікардію, відчуття стиснення за грудниною, диспное, непритомність, нудоту, свербіж та висипання. Симптоми виникали одразу після початку інфузії.

*Діти.* Безпеку вориконазолу вивчали у дітей віком 2-12 років при застосуванні вориконазолу у фармакокінетичних дослідженнях та в рамках благоїдно-дослідницьких програм. Профіль побічних реакцій у дітей був аналогічним такому у дорослих. Повідомлялося, що у дітей частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими. У пацієнтів віком до 2 років при застосуванні вориконазолу в рамках благоїдно-дослідницької програми спостерігалися такі побічні реакції, причинно-наслідковий зв'язок яких із вориконазолом не може бути виключений: реакції фоточутливості, аритмія, панкреатит, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів, висипання та набряк диска зорового нерва. Також повідомлялося про розвиток панкреатиту у дітей при застосуванні вориконазолу.

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

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних вимог зберігання.

Хімічна і фізична стабільність відновленого та розчиненого продукту була продемонстрована протягом 72 годин при кімнатній температурі і при температурі 2-8 °С.

З мікробіологічної точки зору (після розведення і розчинення) продукт повинен бути використати негайно. Якщо розчин не використаний відразу, звичайно терміни зберігання не повинні перевищувати 24 години при 2 °С -8 °С (у холодильнику), якщо відновлення і розведення не проводилося у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

### **Несумісність.**

Інфузію препарату не можна здійснювати одночасно з іншими засобами для внутрішньовенного введення, використовуючи спільну крапельницю або канюлю. Після закінчення інфузії препарату крапельницю можна використати для внутрішньовенного введення інших лікарських засобів.

Препарати крові та короточасні інфузії концентрованих розчинів електролітів: електролітні розлади, такі як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, слід скоректувати до початку терапії вориконазолом. Вориконазол не слід застосовувати одночасно з будь-яким препаратом крові або будь-якою короточасною інфузією концентрованих розчинів

електролітів, навіть якщо інфузія обох розчинів здійснюється через окремі крапельниці.

Повне парентеральне харчування (ППХ): повне парентеральне харчування не слід припиняти при застосуванні препарату, але слід здійснювати через окремі крапельниці. При інфузії через багатоканальний катетер ППХ слід здійснювати через окремий порт, а не через порт, через який здійснюється інфузія препарату. Препарат не можна розводити 4,2 % розчином натрію бікарбонату для інфузій. Сумісність із цим розчином у інших концентраціях невідома.

Цей препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** По 200 мг порошку у скляному флаконі тип І, об'ємом 25 мл, закупореному сірою гумовою пробкою і алюмінієвим ковпачком та пластиковим ковпачком червоного кольору. По 1 скляному флакону у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

Анфарм Еллас С.А.

ФАРМАТЕН С.А.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

61 км НАТ.РД.АФІНИ-ЛАМІЯ, Схіматарі Віотіас, 32009, Греція.

6, Дервенакіон, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

**Дата останнього перегляду. 10.11.2016**