Инструкция по применению
Вифенд Таблетки 200мг N14

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Вориконазол
Количество в упаковке: 14
Дозировка действующего вещества: 200 мг



Действующее вещество

Вориконазол

Состав

Вориконазол 200 мгВспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал прежелатинизированный; натрия кроскармеллоза; повидон; магния стеаратОболочка: Opadry белый (гипромеллоза; титана диоксид; лактозы моногидрат; глицерола триацетат)

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Фармакокинетику вориконазола изучали у здоровых людей, представителей особых групп и больных. Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При увеличении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) повышение AUC (площадь под кривой «концентрация-время»). По расчетам, увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению AUCт в среднем в 2,5 раза. При в/в или пероральном применении ударных доз концентрации в плазме приближаются к равновесным в течение первых 24 ч. Если больной не получает ударную дозу, то при повторном применении вориконазола 2 раза в сутки происходит кумуляция

препарата, а равновесные концентрации в плазме достигаются к 6-му дню у большинства пациентов. Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь; C max достигаются через 1–2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96%. При повторном приеме вориконазола с жирной пищей Cmax и AUC т снижаются на 34 и 24% соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока. Расчетный объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг, что указывает на широкое распределение препарата в ткани. Связывание с белками плазмы составляет 58%. Вориконазол определяется в спинно-мозговой жидкости. Фармакокинетика вориконазола характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. Исследования in vitro показали, что вориконазол метаболизируется под действием печеночных изоферментов цитохрома P450 - CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Исследования in vivo также свидетельствуют о том, что CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Этот фермент проявляет генетический полиморфизм. Например, пониженного метаболизма вориконазола можно ожидать у представителей 15–20% азиатской и 3–5% европеоидной и негроидной рас. Исследования у представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUCт вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с активным метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с активным метаболизмом AUCт вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных. Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 72% среди циркулирующих меченых метаболитов в плазме. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не вносит вклад в общий эффект вориконазола. Вориконазол выводится путем метаболизма в печени, в неизмененном виде с мочой выводится менее 2% дозы препарата. После повторного в /в и перорального применения меченого вориконазола в моче обнаруживают примерно 80 и 83% радиоактивной дозы соответственно. Большая часть (>94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после перорального и в/в применения. Терминальный T1/2 вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики терминальный T1/2 не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.Фармакокинетика в особых группахПол. При пероральном повторном применении Cmax и AUC т у здоровых молодых женщин были на 83 и 113% соответственно выше, чем у молодых здоровых мужчин (18–45 лет). Значимых различий Cmax и AUCт у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥65 лет) нет. Необходимости коррекции дозы в зависимости от пола не отмечалось. Концентрации в плазме у мужчин и женщин сходны.Возраст. При повторном пероральном применении Cmax и AUCт у здоровых пожилых мужчин (≥65 лет) на 61 и 86% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин

(18–45 лет). Значимых различий Cmax и AUCту здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18–45 лет) нет. Безопасность вориконазола у молодых и пожилых пациентов одинакова, в связи с чем коррекция дозы в пожилом возрасте не требуется. Средние равновесные концентрации препарата в плазме у детей, получающих препарат в дозе 4 мг/кг каждые 12 ч, сопоставима с таковыми у взрослых, получающих вориконазол в дозе 3 мг/кг каждые 12 ч. Средняя концентрация составляла 1186 нг/мл - у детей и 1155 нг/мл - у взрослых. В связи с этим рекомендуемая поддерживающая доза для детей в возрасте от 2 до 12 лет составляет 4 мг/кг каждые 12 ч.Нарушение функции почек. При однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг Фармакокинетика вориконазола у пациентов с нормальной функцией почек и больных от легкой (Cl креатинина - 41–60 мл/мин) до тяжелой степени (Cl креатинина - <20 мл/мин) нарушения функции почек существенно не зависит от состояния функции почек. Связь вориконазола с белками плазмы сходна у больных с различной степенью почечной недостаточности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек (сывороточные уровни креатинина - ≥220 мкмоль/л или 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества - SBECD, входящего в состав лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. Рекомендации по дозированию и мониторированию см. в разделах «Способ применения и дозы» и «Особые указания».Нарушение функции печени. После однократного приема внутрь вориконазола в дозе 200 мг AUC вориконазола у больных с легким или умеренно тяжелым циррозом печени (Child-Pugh A и B) на 233% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связь вориконазола с белками плазмы. При повторном пероральном применении AUC т вориконазола сопоставима у больных с умеренно выраженным циррозом печени (Child-Pugh B), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у пациентов с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетике у больных тяжелым циррозом печени (Child-Pugh C) нет. Рекомендации по дозированию см. в разделе «Способ применения и дозы».

Показания

Инвазивный аспергиллез;тяжелые инвазивные формы кандидозных инфекций (включая вызванные C. krusei);кандидоз пищевода;тяжелые грибковые инфекции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp.;другие тяжелые грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим ЛС;профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных группы высокого риска (реципиентов аллогенного костного мозга, больных с рецидивом лейкоза).

Способ применения и дозы

Таблетки, покрытые оболочкой. Внутрь, за 1 ч до или спустя 1 ч после еды.Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Перед в/в инфузией порошок вориконазола следует растворить и затем дополнительно развести (см. раздел «Инструкция по применению»).Раствор для инфузий не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно).Вориконазол рекомендуется вводить со скоростью не более 3 мг/кг /ч в течение 1–2 ч.Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия (см. также раздел «Побочное действие. Сердечно-сосудистая система»).Применение у взрослыхНазначение вориконазола в/в или внутрь следует начинать с рекомендуемой насыщающей дозы, чтобы уже в первый день добиться концентрации в сыворотке, близкой к равновесной. Учитывая высокую биодоступность при приеме внутрь (96%, см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно переходить с в/в на пероральное применение препарата.В таблице 2 приведена подробная информация по дозированию препарата.Таблица 2Показания В/в ВнутрьПациенты с массой тела 40 кг и более Пациенты с массой тела менее 40 кгНасыщающая доза - все показания 6 мг/кг каждые 12 ч (в течение первых 24 ч) 400 мг каждые 12 ч (в течение первых 24 ч) 200 мг каждые 12 ч (в течение первых 24 ч) Поддерживающая доза (после первых 24 ч)Профилактика прорывных инфекций3 мг /кг каждые 12 ч200 мг каждые 12 ч100 мг каждые 12 чТяжелые инвазивные кандидозные инфекции/ инвазивный аспергиллез/инфекции, вызванные Scedosporium и Fusarium/другие серьезные плесневые инфекции 4 мг/кг каждые 12 ч 200 мг каждые 12 ч 100 мг каждые 12 чКандидоз пищевода Нет рекомендации 200 мг каждые 12 ч 100 мг каждые 12 чПодбор дозыТаблетки, покрытые оболочкой. При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза может быть увеличена до 300 мг каждые 12 ч внутрь. У больных с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена до 150 мг каждые 12 ч внутрь.Если пациент не переносит препарат в высокой дозе, то поддерживающую пероральную дозу снижают ступенями по 50 до 200 мг каждые 12 ч внутрь (или до 100 мг каждые 12 ч у больных с массой тела менее 40 кг).Фенитоин можно применять одновременно с вориконазолом, если поддерживающую дозу последнего увеличивают с 200 до 400 мг каждые 12 ч внутрь (со 100 до 200 мг каждые 12 ч внутрь у пациентов с массой тела менее 40 кг) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие»).Рифабутин можно применять с вориконазолом, если поддерживающую дозу последнего увеличивают с 200 до 350 мг каждые 12 ч внутрь (со 100 до 200 мг каждые 12 ч внутрь у больных с массой тела менее 40 кг) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие»). Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. При недостаточной

эффективности лечения поддерживающая доза может быть увеличена до 4 мг/кг каждые 12 ч в/в. Если пациенты не переносят препарат в этой более высокой дозе, то в/в поддерживающую дозу снижают до 3 мг/кг каждые 12 ч.Рифабутин и фенитоин можно применять одновременно с вориконазолом, если поддерживающую дозу последнего увеличивают до 5 мг/кг каждые 12 ч (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие»). Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа.Применение у пожилых людей. Коррекция дозы у пожилых людей не требуется.Применение у больных с нарушением функции почекТаблетки, покрытые оболочкой. Нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику вориконазола при приеме внутрь. В связи с этим коррекция дозы вориконазола для приема внутрь у больных с легким или выраженным нарушением функции почек не требуется.Лиофилизат для приготовления раствора для инфузии. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата - сульфобутилэфира бета-циклодекстрина (SBECD). Таким больным вориконазол следует назначать внутрь, за исключением тех случаев, когда соотношение риска и пользы оправдывает его в/в введение. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать уровни креатинина; 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. SBECD выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.Применение у больных с нарушением функции печени. При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ), коррекция дозы не требуется. В таких случаях рекомендуется продолжить контроль за показателями функции печени с целью выявления их дальнейшего повышения.У больных с легким или среднетяжелым циррозом печени (Child-Pugh A и B) рекомендуется назначать стандартную ударную дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Больным с выраженным нарушением функции печени вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсичности препарата. Применение у детей. Безопасность и эффективность вориконазола у детей в возрасте младше 2 лет не установлены (см. также раздел «Фармакодинамика»). В связи с этим вориконазол не рекомендуется назначать детям этого возраста.Опыт применения у детей ограничен, что затрудняет выбор оптимальных дозировок. Однако в фармакокинетических исследованиях у детей вориконазол применяли по следующим схемам (см. таблицу 3).Таблица 3Дети в возрасте от 2 до 12 лет В/в ВнутрьНасыщающая доза (первые 24 ч) 6 мг/кг каждые 12 ч (в течение первых 24 ч) 6 мг/кг каждые 12 ч (в течение первых 24 ч)Поддерживающая доза (после первых 24 ч)

4 мг/кг каждые 12 ч 4 мг/кг каждые 12 чЕсли ребенок может глотать таблетки, то дозу округляют до ближайшей дозы в мг/кг, кратной 50 мг, и назначают в виде целых таблеток. Фармакокинетика и переносимость более высоких доз у детей не изучены. Подростки в возрасте от 12 до 16 лет: препарат дозируют так же, как у взрослых. Инструкции по приготовлению раствора для инфузийВориконазол выпускается во флаконах для однократного применения. Содержимое флакона растворяют в 19 мл воды для инъекций. В результате получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего 10 мг/мл вориконазола. Если растворитель не поступает во флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата (см. таблицу 4) добавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузий (см. ниже). В конечном итоге получают раствор вориконазола, содержащий 0,5–5 мг/мл.Таблица 4Масса тела, кг Необходимые объемы концентрата Вифенда 10 мг/млДоза 3 мг/кг (число флаконов) Доза 4 мг/кг (число флаконов) Доза 6 мг/кг (число флаконов)30 9,0 мл (1) 12 мл (1) 18 мл (1)35 10,5 мл (1) 14 мл (1) 21 мл (2)40 12,0 мл (1) 16мл (1) 24 мл (2)45 13,5 мл (1) 18мл (1) 27 мл (2)50 15,0 мл (1) 20мл (1) 30 мл (2)55 16,5 мл (1) 22 мл (2) 33 мл (2)60 18,0 мл (1) 24 мл (2) 36 мл (2)65 19,5 мл (1) 26 мл (2) 39 мл (2)70 21,0 мл (2) 28 мл (2) 42 мл (3)75 22,5 мл (2) 30 мл (2) 45 мл (3)80 24,0 мл (2) 32 мл (2) 48 мл (3)85 25,5 мл (2) 34 мл (2) 51 мл (3)90 27,0 мл (2) 36 мл (2) 54 мл (3)95 28,5 мл (2) 38 мл (2) 57 мл (3)100 30,0 мл (2) 40 мл (2) 60 мл (3)Вориконазол представляет собой стерильный лиофилизат без консерванта, предназначенный для однократного применения. С микробиологической точки зрения препарат следует вводить немедленно. 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. Концентрат можно далее разводить следующими растворами для в/в введения: - 0,9% раствор натрия хлорида;- сложный раствор натрия лактата;- 5% раствор глюкозы и сложный раствор натрия лактата;- 5 % раствор глюкозы и 0,45% раствор натрия хлорида;- 5 % раствор глюкозы;- 5% раствор глюкозы в 20 мэкв раствора калия хлорида;- 0,45% раствор натрия хлорида;- 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор натрия хлорида. Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше, не известна.

Противопоказания

Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому компоненту препарата;одновременное применение Вифенда и субстратов CYP3A4 - терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида или хинидина противопоказано, т.к. повышение концентраций последних в плазме может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию трепетания/мерцания желудочков (см. раздел «Взаимодействие»);одновременное применение Вифенда и сиролимуса противопоказано, т.к. вориконазол значительно повышал концентрации сиролимуса в плазме здоровых людей (см. раздел «Взаимодействие»);одновременное применение Вифенда с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (например фенобарбиталом) противопоказано, т.к. эти ЛС значительно снижают концентрацию вориконазола в плазме (см. раздел «Взаимодействие»); одновременное применение Вифенда с ритонавиром (400 мг каждые 12 ч) противопоказано, т.к. последний значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме здоровых людей (см. раздел «Взаимодействие»);одновременное применение Вифенда с эфавирензем противопоказано, т.к. последний значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме, а вориконазол в свою очередь повышает плазменную концентрацию эфавиренза (см. раздел «Взаимодействие»); одновременное применение алкалоидов спорыньи (эрготамина, дигидроэрготамина), являющихся субстратами CYP3A4, противопоказано, т.к. повышение концентрации этих веществ в плазме может привести к эрготизму (см. раздел «Взаимодействие»).С осторожностью - тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (при парентеральном введении). Безопасность и эффективность у детей в возрасте младше 2 лет не установлены. Повышенная чувствительность к другим препаратам - производным азолов.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет. Исследования на животных показали, что препарат в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека не известен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. Вориконазол не следует применять у женщин, кормящих грудью, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза явно превышает риск.Женщины репродуктивного возраста при применении Вифенда должны использовать надежные методы контрацепции.

Побочные действия

Зрительные нарушения. При лечении вориконазолом часто встречаются зрительные нарушения. Примерно у 30% больных наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветного зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо последствиям в отдаленном периоде. Нарушения зрения могут ассоциироваться с более высокими концентрациями в плазме и/или дозами препарата.Механизм их развития не известен, хотя препарат, вероятнее всего, действует на сетчатку. При изучении влияния вориконазола на функцию сетчатки у здоровых добровольцев выявлено снижение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ). С помощью этого метода измеряют электрический ток в сетчатке. Изменения ЭРГ не нарастали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола. Эффект более длительной терапии вориконазолом (более 29 дней) на зрительную функцию не известен.Кожные реакции. Часто при применении вориконазола отмечали кожные реакции, но необходимо отметить, что эти пациенты имели серьезные основные заболевания и одновременно принимали другие ЛС. В большинстве случаев высыпания были легко или умеренно выражены. В редких случаях при лечении вориконазолом развивались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (иногда), токсический эпидермальный некролиз (редко) и многоформную эритему (редко).При появлении сыпи больного следует тщательно наблюдать, а при прогрессировании кожных изменений вориконазол целесообразно отменить. У больных, получающих длительную терапию вориконазолом, могут развиться кожные реакции фоточувствительности (см. раздел «Особые указания»). Показатели функции печени. Общая частота клинически значимого повышения активности трансаминаз у больных, получающих вориконазол, составляет 13,4%. Нарушения функции печени могут ассоциироваться с более высокими концентрациями в плазме и/или дозами препарата. В большинстве случаев отклонения показателей функции печени исчезают при продолжении лечения (без изменения дозы или после ее коррекции) или его прекращении. При применении вориконазола редко наблюдались случаи тяжелой гепатотоксичности у больных с серьезными основными заболеваниями. Эти случаи могут включать в себя случаи желтухи, гепатита и печеночно-клеточной недостаточности, приводящей к смерти. Реакции, связанные с инфузией. При в/в инфузии вориконазола могут наблюдаться анафилактоидные реакции, включая приливы, лихорадку, потливость, тахикардию, стеснение в груди, одышку, обморочное состояние, тошноту, зуд и сыпь. Эти симптомы появляются сразу после начала инфузии (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Антидот вориконазола не известен. В случае передозировки показана симптоматическая терапия.Вориконазол удаляется при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин.SBECD (сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина) диализируется с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола и SBECD из организма.

Взаимодействие с другими препаратами

1. Влияние других препаратов на фармакокинетику вориконазолаВориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450 - CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственно повышение или снижение концентраций вориконазола в плазме.Уровни вориконазола в плазме значительно снижаются при одновременном применении со следующими препаратами: Рифампицин (индуктор CYP450): Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) снижает C max в плазме и AUCт вориконазола на 93 и 96% соответственно. Одновременное применение вориконазола и рифампицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).Ритонавир (индуктор CYP450, ингибитор и субстрат CYP3A4): Ритонавир (400 мг каждые 12 ч) снижал Cmax в равновесном состоянии и AUCт вориконазола, принимаемого внутрь, в среднем на 66 и 82% соответственно. Эффект более низких доз ритонавира на концентрации вориконазола пока не известен. Установлено, что повторное применение вориконазола внутрь не оказывает выраженного эффекта на C max в равновесном состоянии и AUCт ритонавира, также принимаемого повторно. Одновременное применение вориконазола и ритонавира (400 мг каждые 12 ч) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (мощные индукторы CYP450): карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например фенобарбитал), вероятно, значительно снижают концентрации вориконазола в плазме, хотя их взаимодействие не изучалось. Одновременное применение вориконазола с карбамазепином и длительно действующими барбитуратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).Учитывая небольшое фармакокинетическое взаимодействие или отсутствие значимого взаимодействия, коррекция доз следующих препаратов не требуется: Циметидин (неспецифический ингибитор CYP450, а также повышает pH желудочного сока): циметидин (400 мг 2 раза в сутки) вызывает повышение Cmax и AUCт вориконазола на 18 и 23% соответственно. Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. Ранитидин (повышает pH желудочного сока): ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) не оказывает значимого влияния на Cmax и AUCт вориконазола.Антибиотики группы макролидов: эритромицин (ингибитор CYP3A4; 1 г 2 раза в сутки) и азитромицин (500

мг 1 раз в сутки) не оказывают существенного влияния на Cmax и AUCт вориконазола. 2. Действие вориконазола на другие препаратыВориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P450 - CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. В связи с этим вориконазол может повысить плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются этими изоферментами CYP450.Одновременное применение вориконазола со следующими препаратами противопоказано: Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид и хинидин (субстраты CYP3A4): хотя взаимодействие с этими препаратами не изучалось, тем не менее одновременное применение вориконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом или хинидином противопоказано, т.к. повышение их концентрации в плазме может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию мерцания/трепетания желудочков (см. раздел «Противопоказания»).Сиролимус (субстрат CYP3A4): вориконазол повышает Cmax и AUC т сиролимуса (2 мг однократно) на 556 и 1014% соответственно. Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).Алкалоиды спорыньи (субстраты CYP3A4): хотя взаимодействие с этими препаратами не изучалось, тем не менее вориконазол может вызвать повышение концентраций алкалоидов спорыньи (эрготамина и дигидроэрготамина) в плазме и развитие эрготизма. Одновременное применение алкалоидов спорыньи с вориконазолом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).Взаимодействие с вориконазолом может привести к повышению концентрации в крови следующих препаратов, перечисленных ниже. В связи с этим при их одновременном применении необходимы постоянное наблюдение и/или коррекция доз.Циклоспорин (субстрат CYP3A4): у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии, вориконазол повышает Cmax и AUCт циклоспорина по крайней мере на 13 и 70% соответственно. При назначении вориконазола больным, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его уровни в плазме. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать уровни циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.Такролимус (субстрат CYP3A4): вориконазол повышает Cmax и AUC т (площадь под кривой концентрация-время до последнего количественного измерения) такролимуса (0,1 мг/кг однократно) на 117 и 221% соответственно. При назначении вориконазола больным, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до 1/3 и контролировать его уровни в плазме. Повышение уровней такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать уровни такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.Варфарин (субстрат CYP2C9): одновременное применение вориконазола (300 мг 2 раза в сутки) с варфарином (30 мг однократно) сопровождалось увеличением максимального ПВ до 93%. При одновременном

назначении варфарина и вориконазола рекомендуется контролировать ПВ.Другие пероральные антикоагулянты, например фенпрокумон, аценокумарол (субстраты CYP2C9, CYP3A4): вориконазол может вызвать повышение концентраций кумаринов в плазме и ПВ. Если больным, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо контролировать ПВ с короткими интервалами и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.Производные сульфонилмочевины (субстраты CYP2C9): вориконазол может повысить концентрации производных сульфонилмочевины (например толбутамида, глипизида и глибурида) в плазме и вызвать гипогликемию. При одновременном их применении необходимо тщательно контролировать уровни глюкозы в крови.Статины (субстраты CYP3A4): in vitro вориконазол ингибирует метаболизм ловастатина (в микросомах печени человека). В связи с этим вориконазол может вызвать повышение плазменных концентраций статинов, метаболизирующихся под действием CYP3A4. При их одновременном применении рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы статина. Повышение уровня статинов иногда сопровождалось развитием рабдомиолиза.Бензодиазепины (субстраты CYP3A4): in vitro вориконазол ингибирует метаболизм мидазолама (в микросомах печени человека). В связи с этим вориконазол может вызвать повышение плазменных уровней бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием CYP3A4 (мидазолам, триазолам, алпразолам), и развитие пролонгированного седативного эффекта. При одновременном применении этих препаратов рекомендуется обсудить целесообразность коррекции дозы бензодиазепина.Алкалоиды барвинка (субстраты CYP3A4): вориконазол может повысить содержание алкалоидов барвинка в плазме (например винкристина и винбластина) и вызвать нейротоксичность. Рекомендуется обсудить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.При одновременном применении вориконазола со следующими препаратами значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено, поэтому коррекция их дозы не требуется: Преднизолон (субстрат CYP3A4): вориконазол повышает Cmax и AUCт преднизолона (60 мг однократно) на 11 и 34% соответственно. Коррекция дозы не рекомендуется.Дигоксин (транспорт, опосредованный Р-гликопротеином): вориконазол не оказывает существенного влияния на Cmax и AUCт дигоксина (0,25 мг 1 раз в сутки). Микофеноловая кислота (субстрат УДФ-глюкуронилтрансферазы): вориконазол не оказывает влияния на Cmax и AUCт микофеноловой кислоты (1 г однократно).3. Двустороннее взаимодействиеЭфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, индуктор CYP450, ингибитор и субстрат CYP3A4): в равновесном состоянии эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки внутрь) снижает равновесную C max и AUCт вориконазола в среднем на 61 и 77% соответственно. Вориконазол в равновесном состоянии (400 мг внутрь каждые 12 ч в первый день, затем 200 мг внутрь каждые 12 ч в течение 8 дней) повышает равновесную Cmax и AUCт

эфавиренза в среднем на 38 и 44% соответственно. Одновременное применение вориконазола и эфавиренза противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Фенитоин (субстрат CYP2C9 и мощный индуктор CYP450): одновременного применения вориконазола и фенитоина следует избегать за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Фенитоин (300 мг 1 раз в сутки) снижает Cmax и AUCт вориконазола на 49 и 69% соответственно. Вориконазол (400 мг 2 раза в сутки) повышает Cmax и AUC т фенитоина (300 мг 1 раз в сутки) на 67 и 81% соответственно. При одновременном применении фенитоина с вориконазолом рекомендуется тщательно мониторировать уровни фенитоина в плазме.Фенитоин можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза последнего увеличена до 5 мг/кг каждые 12 ч в/в или с 200 до 400 мг каждые 12 ч внутрь (со 100 до 200 мг каждые 12 ч внутрь у пациентов с массой тела менее 40 кг) (см. раздел «Способ применения и дозы»).Рифабутин (индуктор CYP450): рифабутин (300 мг 1 раз в сутки) снижает Cmax и AUCт вориконазола (200 мг 2 раза в сутки) на 69 и 78% соответственно. При одновременном назначении рифабутина Cmax и AUCт вориконазола в дозе 350 мг 2 раза в сутки составляют 96 и 68% от показателей при применении только вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки. При применении вориконазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки Cmax и AUCт, соответственно, на 104 и 87% выше, чем при монотерапии вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Вориконазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки повышает Cmax и AUCт рифабутина на 195 и 331% соответственно. Если ожидаемая польза от лечения превышает риск, рифабутин можно применять одновременно с вориконазолом. В этом случае поддерживающую дозу вориконазола следует повысить до 5 мг/кг каждые 12 ч в/в или с 200 до 350 мг каждые 12 ч внутрь (со 100 до 200 мг каждые 12 ч внутрь у больных с массой тела менее 40 кг) (см. раздел «Способ применения и дозы»). При одновременном лечении рифабутином и вориконазолом рекомендуется регулярно проводить развернутый анализ крови и контролировать нежелательные эффекты рифабутина (например увеит).Омепразол (ингибитор CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4): омепразол (40 мг 1 раз в сутки) повышает Cmax и AUCт вориконазола на 15 и 41% соответственно. Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. Вориконазол повышает Cmax и AUCт омепразола на 116 и 280%, соответственно. При назначении вориконазола больным, получающим омепразол, дозу последнего рекомендуется уменьшить вдвое. Вориконазол может также ингибировать метаболизм других блокаторов протонного насоса, которые являются субстратами CYP2C19.Индинавир (ингибитор и субстрат CYP3A4): индинавир (800 мг 3 раза в сутки) не оказывает существенного влияния на Cmax и AUCт вориконазола. Вориконазол существенно не влияет на Cmax, Cmin и AUCт индинавира (800 мг 3 раза в сутки).Другие ингибиторы протеазы ВИЧ (субстраты и ингибиторы CYP3A4): исследования in vitro свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм

ингибиторов протеазы ВИЧ (например саквинавира, ампренавира и нелфинавира). Исследования in vitro также показали, что ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола. В случае одновременного применения вориконазола с ингибиторами протеазы ВИЧ больных следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов.Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (субстраты CYP3A4, ингибиторы или индукторы CYP450): Исследования in vitro показывают, что делавирдин может ингибировать метаболизм вориконазола. Невирапин может индуцировать метаболизм вориконазола, хотя подобный эффект не изучался. Вориконазол может подавлять метаболизм ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. При одновременном применении вориконазола с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы больных следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов.4. Фармацевтическая несовместимостьЛиофилизат для приготовления раствора для инфузий: инфузию вориконазола не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными веществами, включая препараты для парентерального питания (например Аминофузином 10% Плюс). Однако вориконазол может вводиться одновременно с полным парентеральным питанием через отдельный вход многоканального катетера.4,2% раствор натрия бикарбоната для в/в инфузий не совместим с вориконазолом, поэтому его не рекомендуется использовать в качестве растворителя. Совместимость с раствором в других концентрациях не известна. Данный препарат не следует смешивать с другими ЛС за исключением перечисленных в разделе «Инструкция по приготовлению раствора для инфузий».Одновременно с введением вориконазола не следует проводить инфузий препаратов крови.

Особые указания

Забор проб для культурального и других лабораторных исследований (серология, гистопатология) с целью выделения и идентификации возбудителей следует производить до начала лечения. Терапия может быть начата до получения результатов культурального и других лабораторных исследований, однако при их наличии лечение следует соответствующим образом скорректировать. Выделены клинические штаммы, обладающие сниженной чувствительностью к вориконазолу. Однако повышенные минимальные подавляющие концентрации (МПК) не всегда позволяют предсказать клиническую неэффективность; известны случаи, когда вориконазол был эффективен у больных, инфицированных микроорганизмами, устойчивыми к другим азолам. Оценить корреляцию между активностью in vitro и клиническими результатами лечения трудно, учитывая сложность больных, которых включали в клинические исследования; значения пограничных концентраций вориконазола, позволяющих оценивать чувствительность к этому препарату, не

установлены.Гиперчувствительность: больным с повышенной чувствительностью к другим азолам вориконазол следует назначать с осторожностью.Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы: применение вориконазола связано с удлинением интервала QT на ЭКГ, что сопровождается редкими случаями мерцания /трепетания желудочков у пациентов, получающих терапию вориконазолом (у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения). Пациентам с данными потенциально проаритмическими состояниями вориконазол должен назначаться с осторожностью (см раздел «Способ применения и дозы»). Гепатотоксичность: при лечении вориконазолом наблюдаются нечастые (0,1–1%) случаи серьезных реакций со стороны печени (включая проявляющийся клинически гепатит, холестаз и печеночно-клеточную недостаточность, в т.ч. с летальным исходом). Нежелательные явления со стороны печени в основном наблюдаются у больных с серьезными заболеваниями (главным образом злокачественными опухолями крови). У больных без каких-либо факторов риска наблюдаются преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно обратимы и проходят после прекращения лечения. Мониторирование функции печени. Во время лечения вориконазолом рекомендуется регулярно контролировать функцию печени, особенно печеночные пробы и билирубин. При появлении клинических признаков болезни печени, которые могут быть связаны с вориконазолом, необходимо обсудить целесообразность прекращения терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).Нежелательные явления со стороны почек: у тяжелых больных, получающих вориконазол, наблюдали случаи развития острой почечной недостаточности. Такие больные вероятно получали другие нефротоксические лекарственные средства и имели сопутствующие заболевания, результатом которых могло бы стать снижение функции почек.Мониторирование функции почек: больных следует наблюдать с целью выявления признаков нарушения функции почек. Для этого необходимо проводить лабораторные исследования, в частности определять сывороточный уровень креатинина (см раздел «Способ применения и дозы»).Инфузионные реакции: при в/в введении вориконазола наблюдаются инфузионные реакции, в основном приливы крови к лицу и тошнота. Если эти симптомы выражены, то следует обсудить целесообразность прекращения лечения (см. раздел «Побочное действие»).Кожные реакции: в редких случаях при лечении вориконазолом у больных развиваются эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона. При появлении сыпи больных следует наблюдать, а при прогрессировании кожных поражений вориконазол целесообразно отменить. Кроме того, применение вориконазола сопровождалось кожными реакциями фоточувствительности, особенно при длительном лечении. Во время

лечения больным рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.Фенитоин (субстрат CYP2C9 и мощный индуктор CYP450): при одновременном применении фенитоина с вориконазолом рекомендуется постоянное мониторирование уровней фенитоина. По возможности следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие»). Рифабутин (индуктор CYP450): при одновременном применении рифабутина с вориконазолом рекомендуется проводить развернутый анализ крови и контролировать нежелательные эффекты рифабутина (например увеит). Одновременного назначения вориконазола и рифабутина следует избегать за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие»).Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны постоянно пользоваться эффективными методами контрацепции.Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой. Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая туман перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий как, например, управление автомобилем или использование сложной техники. При приеме вориконазола пациенты не должны водить автомобиль по ночам.