

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сальвозол, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Каждый флакон содержит 200 мг вориконазола.

1 мл концентрата содержит 10 мг вориконазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, циклодекстрин (бетадекса сульфобутилат натрия) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Сальвозол применяется у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше по следующим показаниям:

- инвазивный аспергиллез;
- кандидемия у пациентов без нейтропении;
- устойчивые к флуконазолу серьезные инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida* (в том числе *C. krusei*);
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные грибами рода *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Препарат Сальвозол следует применять главным образом у пациентов с прогрессирующими или потенциально угрожающими жизни инфекциями.

- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и у которых имеется высокий риск развития этих инфекций.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

*Взрослые*

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

В таблице 1 приведена подробная информация по режимам дозирования вориконазола.

Таблица 1. Дозирование вориконазола.

|                                                                 | Внутривенно            | Внутрь                                |                                     |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                 |                        | Пациенты с массой тела 40 кг и более* | Пациенты с массой тела менее 40 кг* |
| <b>Режим насыщающей дозы (первые 24 часа)</b>                   | 6 мг/кг<br>каждые 12 ч | 400 мг<br>каждые 12 часов             | 200 мг<br>каждые 12 часов           |
| <b>Поддерживающая доза (через 24 часа после начала лечения)</b> | 4 мг/кг<br>каждые 12 ч | 200 мг<br>каждые 12 ч                 | 100 мг<br>каждые 12 ч               |

\*относится также к пациентам в возрасте 15 лет и старше.

#### *Продолжительность терапии*

Длительность терапии должна быть максимально короткой с учетом клинического и микологического ответа у пациентов. При долгосрочном применении вориконазола (в течение более 180 дней или 6 месяцев) требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска (см. разделы 4.4 и 5.1).

#### *Коррекция дозы у взрослых*

При непереносимости пациентами препарата в дозе 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки дозу следует уменьшить до 3 мг/кг 2 раза в сутки. В случае недостаточного ответа на терапию пероральная поддерживающая доза может быть увеличена до 300 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с массой тела менее 40 кг пероральная доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки. В случае непереносимости высоких доз пероральную дозу постепенно снижают с шагом 50 мг до достижения поддерживающей дозы 200 мг 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг – 100 мг 2 раза в сутки). Рекомендации по применению препарата в профилактических целях приведены ниже.

#### Профилактическое применение у взрослых и детей

С целью профилактики лечение рекомендуется начинать в день проведения трансплантации и может продолжаться до 100 дней. Длительность профилактического применения должна быть как можно более короткой и подбираться на основе оценки риска развития инвазивной грибковой инфекции (ИГИ), определяемого по наличию нейтропении или иммуносупрессии. Лечение может продолжаться не более 180 дней после трансплантации в случае продолжительной иммунодепрессии или реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (см. раздел 5.1).

#### *Дозировка*

В соответствующих возрастных группах рекомендованный режим дозирования при профилактическом применении препарата является таким же, как и при применении с целью лечения. Информация о режимах дозирования при лечении предоставлена в таблице 1.

### *Длительность профилактического применения*

В клинических исследованиях безопасность и эффективность применения вориконазола в течение более 180 дней была изучена недостаточно. При длительности профилактического применения вориконазола более 180 дней (6 месяцев) требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска (см. разделы 4.4 и 5.1).

### Ниже следующие инструкции применимы как для терапии, так и для профилактики

#### *Коррекция дозы*

При применении с целью профилактики не рекомендуется корректировать дозы в случае недостаточной эффективности препарата или появления связанных с ним нежелательных реакций. При возникновении связанных с применением данного препарата нежелательных реакций целесообразно отменить вориконазол и рассмотреть возможность применения альтернативного противогрибкового препарата (см. разделы 4.4 и 4.8).

#### *Коррекция дозы при совместном применении с другими препаратами*

Рифабутин или фенитоин можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза последнего увеличена до 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 4.5). Эфавиренз можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза вориконазола увеличена до 400 мг каждые 12 часов и доза эфавиренза уменьшена на 50 %, то есть до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом следует возобновить прием эфавиренза в начальной дозе (см. разделы 4.4 и 4.5).

### Особые группы пациентов

#### *Лица пожилого возраста*

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается накопление вспомогательного вещества лекарственной формы для внутривенного введения – бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам вориконазол следует назначать перорально, за исключением тех случаев, когда соотношение риска и пользы оправдывает его внутривенное введение. У этих пациентов необходимо тщательно контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, а в случае его повышения следует рассмотреть возможность перехода к пероральному приему вориконазола (см. раздел 5.2). Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин. Сеанс гемодиализа продолжительностью 4 часа не приводит к выведению значительной части вориконазола, что избавляет от необходимости коррекции дозы. Бетадекса сульфобутилата натрия выводится при гемодиализе с клиренсом 55 мл/мин.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлда-Пью) рекомендуется использовать стандартную насыщающую дозу вориконазола, но уменьшать поддерживающую дозу вдвое (см. раздел 5.2). Вориконазол не изучался у пациентов с тяжелым хроническим циррозом печени (класс С по классификации Чайлда-Пью).

Имеются ограниченные данные по безопасности вориконазола у пациентов с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени (уровнями аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) или общего билирубина более чем в 5 раз превосходящими верхнюю границу нормы). Применение вориконазола сопровождалось повышением биохимических показателей

функции печени и клиническими признаками поражения печени, например желтухой. Вследствие этого пациентам с тяжелым нарушением функции печени вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. За пациентами с тяжелым нарушением функции печени следует осуществлять тщательное наблюдение с целью выявления признаков токсичности препарата (см. раздел 4.8).

## Дети

### *Дети от 0 до 2 лет*

Эффективность и безопасность вориконазола у детей в возрасте младше 2 лет не установлены.

### *Дети в возрасте от 2 до 12 лет и подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг*

В таблице 2 приведена информация по режимам дозирования вориконазола у детей в возрасте старше 2 лет.

Таблица 2. Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 2 до 12 лет) и у подростков (в возрасте от 12 до 14 лет) с массой тела менее 50 кг.

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

*Примечание:* по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до 12 лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до 17 лет.

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

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

### *Коррекция дозы у детей в возрасте от 2 до 12 лет и в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг*

При неадекватном клиническом ответе пациента доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг). Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Применение препарата у детей в возрасте от 2 до 12 лет с печеночной или почечной недостаточностью не изучалось (см. разделы 4.8 и 5.2).

### *Подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более и от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела*

У подростков в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более и от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела вориконазол дозируется так же, как для взрослых.

## Способ применения

Внутривенно (в/в) капельно.

Рекомендуемая скорость инфузии составляет 3 мг/кг в час, продолжительность инфузии

1–3 ч. Препарат Сальвизол не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно).

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

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и редкими случаями возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с рифампицином, карбамазепином, фенobarбиталом и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах), поскольку эфавиренз в этих дозах значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5; информацию о более низких дозах см. в разделе 4.4).
- Совместное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови в этой дозе (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющимися субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиролимуса (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы венетоклакса, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел 4.5).
- Совместное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

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

##### Гиперчувствительность

Препарат Сальвизол следует с осторожностью назначать пациентам

с гиперчувствительностью к другим азолам (см. раздел 4.8).

### Продолжительность терапии

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

### Сердечно-сосудистые нарушения

Применение вориконазола может приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме, что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетания желудочков у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия, сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения. Вориконазол следует с осторожностью применять у пациентов со следующими потенциально проаритмическими состояниями:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел 4.5).

Электролитные нарушения, например гипокалиемию, гипомагниемию и гипокальциемию, при необходимости, следует контролировать и устранять до начала и во время терапии вориконазолом.

При исследовании на здоровых добровольцах влияния вориконазола на интервал QT на ЭКГ при применении однократных доз, превышающих обычную дневную дозу не более, чем в 4 раза, было установлено, что ни у одного из испытуемых не наблюдалось повышения интервала QT на 60 или более мсек от нормы. Также ни у одного из испытуемых не наблюдалось превышения интервала выше клинически значимого порога в 500 мсек (см. раздел 5.1).

### Реакции на инфузию

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

### Гепатотоксичность

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

### Мониторинг функции печени

Пациенты, получающие лечение препаратом Сальвезол должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гепатотоксичности. Клиническое наблюдение должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение уровня АСТ и АЛТ) в начале лечения препаратом Сальвезол и по меньшей мере еженедельно



в течение первого месяца терапии. Длительность лечения должна быть максимально короткой, однако, если после оценки пользы и риска терапия продолжается (см. раздел 4.2), при отсутствии изменений биохимических показателей функции печени частота обследования может быть уменьшена до 1 раза в месяц. При существенном повышении биохимических показателей функции печени препарат Сальвотол следует отменить, если только по заключению врача соотношение риска и пользы лечения у пациента не оправдывает продолжение его применения. Мониторинг функции печени следует осуществлять как у детей, так и у взрослых.

### Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

#### *Фототоксичность*

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

#### *Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)*

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

#### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

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

### Нежелательные явления со стороны надпочечников

Обратимые случаи надпочечниковой недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получающих азолы, включая вориконазол. Сообщалось о случаях недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих азолы одновременно с кортикостероидами или без них.

У пациентов, получающих азолы без кортикостероидов, развитие недостаточности коры надпочечников связано с прямым ингибированием синтеза стероидов азолами.

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом CYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5). Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников

также отмечался у пациентов, получающих вориконазол одновременно с кортикостероидами. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о том, что необходимо обращаться за немедленной медицинской помощью, если у них появляются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности коры надпочечников.

#### Длительное лечение

При длительном применении вориконазола (в целях терапии или профилактики) в течение более 180 дней (6 месяцев) необходимо тщательно оценивать соотношение риска и пользы, поэтому врачам следует учитывать необходимость ограничения продолжительности применения препарата (см. разделы 4.2 и 5.1). При длительном применении вориконазола были зарегистрированы случаи развития плоскоклеточного рака кожи (ПРК) (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна) (см. раздел 4.8). У пациентов, перенесших трансплантацию, сообщалось о случаях неинфекционного периостита с повышением уровня фтористых соединений и щелочной фосфатазы. При появлении у пациента болей в костях и рентгенологических признаков периостита после консультации различных специалистов следует рассмотреть возможность отмены препарата Сальвозол (см. раздел 4.8).

#### Нежелательные реакции со стороны органа зрения

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

#### Нежелательные реакции со стороны почек

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

#### Мониторинг функции почек

За пациентами следует вести наблюдение с целью выявления признаков нарушения функции почек. Такое наблюдение должно включать лабораторное обследование, в частности определение уровня сывороточного креатинина. Мониторинг функции поджелудочной железы. Пациенты, особенно детского возраста, с факторами риска развития острого панкреатита (например, недавно проведенная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)) при терапии препаратом Сальвозол должны находиться под тщательным наблюдением. В такой клинической ситуации может рассматриваться возможность контроля уровня сывороточной амилазы или липазы.

#### Профилактика

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

#### Фенитоин (субстрат изофермента CYP2C9 и сильный индуктор изоферментов цитохрома P450)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. Следует избегать одновременной терапии вориконазолом и фенитоином, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза



превышает потенциальный риск (см. раздел 4.5).

Эфавиренз (индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренза дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть снижена до 300 мг каждые 24 ч (см. раздел 4.5).

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT (см. раздел 4.5). Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола с ингибиторами тирозинкиназы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4, приводит к повышению концентрации ингибитора тирозинкиназы в плазме крови и риску нежелательных реакций. Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (см. раздел 4.5).

Рифабутин (сильный индуктор изоферментов цитохрома P450)

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

Ритонавир (сильный индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4; субстрат P-гликопротеина)

Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол существенно увеличит концентрацию эверолимуса в плазме крови. В настоящее время нет достаточного количества данных, которые позволили бы дать рекомендации по коррекции режима дозирования в такой ситуации.

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. При одновременном применении вориконазола и метадона необходимо внимательно следить за проявлением нежелательных и токсических эффектов. При необходимости доза метадона может быть снижена (см. раздел 4.5).

Опиаты короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Поскольку период полувыведения алфентанила при его одновременном введении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

#### Опиаты длительного действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Следует предусмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических анальгетиков продолжительного действия, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (гидрокодон) при одновременном применении с вориконазолом. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5).

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

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к существенному увеличению  $C_{\max}$  и AUC<sub>t</sub> вориконазола. Подходящий режим дозирования и частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

#### Вспомогательные вещества

##### *Натрий*

Данный лекарственный препарат содержит 221,08 мг натрия на флакон, что эквивалентно 11 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия. Это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов, которые придерживаются диеты с пониженным содержанием натрия.

##### *Циклодекстрин (бетадекса сульфобутилат натрия)*

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит циклодекстрин (3200 мг бетадекса сульфобутилата натрия в каждом флаконе, что эквивалентно 160 мг/мл при восстановлении в 20 мл), которые могут влиять на свойства (например, токсичность) действующего вещества и других лекарственных препаратов. Вопросы безопасности циклодекстринов были учтены при разработке и оценке безопасности лекарственного препарата. Поскольку циклодекстрины выводятся из организма через почки, у пациентов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени может происходить накопление циклодекстрина.

##### Дети

Эффективность и безопасность применения вориконазола у детей младше 2 лет не изучалась. Вориконазол показан пациентам детского возраста от 2 лет и старше при постоянном контроле функции печени (у детей выше, чем у взрослых, частота повышения «печеночных» ферментов на фоне применения вориконазола). Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена вследствие нарушения всасываемости или низкой массы тела. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение вориконазола.

##### *Серьезные кожные нежелательные реакции у детей (включая ПРК)*

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

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

Вориконазол метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) и ингибирует их активность. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов

могут, соответственно, повышать или понижать концентрации вориконазола в плазме крови, а также существует вероятность повышения вориконазолом плазменных концентраций веществ, метаболизируемых этими изоферментами цитохрома P450, в частности, для веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, поскольку вориконазол является сильным ингибитором изофермента CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. таблицу 3).

Исследования взаимодействия лекарственных средств были проведены с участием здоровых взрослых лиц мужского пола с многократным пероральным приемом вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесной концентрации. Эти результаты актуальны и для других групп пациентов и способов введения препарата.

Вориконазол следует с осторожностью применять с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc. Также противопоказано совместное применение вориконазола с веществами, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (куда относятся некоторые антигистаминные препараты, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин), концентрации которых в плазме крови он может увеличивать (см. ниже и раздел 4.3).

#### Таблица взаимодействия лекарственных средств

Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице 3.

Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90 % доверительном интервале соотношения геометрических средних, которые могут быть: в диапазоне ( $\leftrightarrow$ ), ниже ( $\downarrow$ ) или выше ( $\uparrow$ ) диапазона, составляющего 80–125 %.

Звездочка (\*) означает двустороннее взаимодействие.

AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> представляют собой площадь под кривой интервала дозирования, от времени 0 до времени с определяемым показателем, а также от времени 0 до бесконечности, соответственно.

Взаимодействия в таблице представлены в следующем порядке: препараты, противопоказанные к одновременному применению; препараты, требующие коррекции дозы или тщательного клинического и/или биологического мониторинга, и препараты, не обладающие существенным фармакокинетическим взаимодействием, но взаимодействие с которыми представляет клинический интерес в этой терапевтической области.

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

| Лекарственное средство (механизм взаимодействия)                                                | Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)                                                                                                                                                                                     | Рекомендации при одновременном применении |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин<br>[субстраты изофермента CYP3A4] | Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт». | <b>Противопоказано</b> (см. раздел 4.3).  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал)</b><br/><i>[мощные индукторы изоферментов цитохрома P450]</i></p>                                                                                                                                                                                                                    | <p>Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Противопоказано</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы)</b><br/><i>[индуктор изоферментов цитохрома P450; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i><br/>Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки*<br/>Одновременное применение эфавиренза в дозе 300 мг 1 раз в сутки и вориконазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки*</p> | <p><math>C_{\max}</math> эфавиренза <math>\uparrow</math> 38 %<br/>AUC<sub>t</sub> эфавиренза <math>\uparrow</math> 44 %<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола <math>\downarrow</math> 61 %<br/>AUC<sub>t</sub> вориконазола <math>\downarrow</math> 77 %</p> <p>В сравнении с эфавирензом в дозе 600 мг 1 раз в сутки:<br/><math>C_{\max}</math> эфавиренза <math>\leftrightarrow</math><br/>AUC<sub>t</sub> эфавиренза <math>\uparrow</math> 17 %.</p> <p>В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки:<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола <math>\uparrow</math> 23 %<br/>AUC<sub>t</sub> вориконазола <math>\downarrow</math> 7 %.</p> | <p>Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг 1 раз в сутки или выше <b>противопоказано</b> (см. раздел 4.3).</p> <p>Совместное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.</p> |
| <p><b>Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин)</b><br/><i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к эрготизму.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Противопоказано</b> (см. раздел 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Луразидон</b><br/><i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Взаимодействие вориконазола с луразидоном не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Противопоказано</b> (см. раздел 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Налоксегол</b><br/><i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Противопоказано</b> (см. раздел 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Рифабутин</b><br/>[сильный индуктор<br/>изоферментов<br/>цитохрома P450]<br/>300 мг 1 раз в сутки</p> <p>300 мг 1 раз в сутки<br/>(при совместном<br/>применении с<br/>вориконазолом в дозе<br/>350 мг 2 раза в сутки)*</p> <p>300 мг 1 раз в сутки<br/>(при одновременном<br/>применении с<br/>вориконазолом в дозе<br/>400 мг 2 раза в сутки)*</p> | <p><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 69 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↓ 78 %</p> <p>По сравнению с вориконазолом<br/>в дозе 200 мг 2 раза в сутки:<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ на 4 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↓ на 32 %</p> <p><math>C_{\max}</math> рифабутина ↑ 195 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> рифабутина ↑ 331 %<br/>В сравнении с вориконазолом<br/>в дозе 200 мг 2 раза в сутки:<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↑ 104 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↑ 87 %</p> | <p>Следует избегать совместного<br/>применения вориконазола и<br/>рифабутина, за исключением тех<br/>случаев, когда ожидаемая польза<br/>превышает возможный риск.<br/>Поддерживающая доза<br/>вориконазола может быть<br/>увеличена до 5 мг/кг<br/>внутривенно 2 раза в сутки или<br/>с 200 мг до 350 мг перорально<br/>2 раза в сутки (со 100 мг до<br/>200 мг перорально 2 раза в сутки<br/>у пациентов с массой тела менее<br/>40 кг) (см. раздел 4.2). При<br/>совместном применении<br/>рифабутина и вориконазола<br/>рекомендуется тщательный<br/>контроль показателей общего<br/>анализа крови и нежелательных<br/>реакций на рифабутин<br/>(например, увеита).</p> |
| <p><b>Рифампицин</b><br/>[мощный индуктор<br/>изоферментов<br/>цитохрома P450]<br/>600 мг 1 раз в сутки</p>                                                                                                                                                                                                                                                | <p><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 93 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↓ 96 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Противопоказано</b> (см. раздел<br/>4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Ритонавир</b><br/>(ингибитор протеазы)<br/>[мощный индуктор<br/>изоферментов<br/>цитохрома P450;<br/>ингибитор и субстрат<br/>изофермента CYP3A4]<br/>Высокие дозы (400 мг<br/>2 раза в сутки)</p> <p>Низкие дозы (100 мг<br/>2 раза в сутки)*</p>                                                                                                   | <p><math>C_{\max}</math> ритонавира и <math>AUC_{\tau}</math> ↔<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 66 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↓ 82 %</p> <p><math>C_{\max}</math> ритонавира ↓ 25 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> ритонавира ↓ 13 %<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 24 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> вориконазола ↓ 39 %</p>                                                                                                                                                                              | <p><b>Совместное применение<br/>вориконазола и высоких доз<br/>ритонавира (400 мг и выше<br/>2 раза в сутки противопока-<br/>зано</b> (см. раздел 4.3).<br/>Применять одновременно<br/>вориконазол и ритонавир в<br/>низких дозах (100 мг 2 раза в<br/>сутки) следует лишь в том<br/>случае, если ожидаемая польза<br/>от приема вориконазола<br/>значительно превышает риск от<br/>их совместного применения.</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Препараты зверобоя<br/>продырявленного</b><br/>[индуктор изофермен-<br/>та цитохрома P450;<br/>индуктор P-гликопро-<br/>теина]</p>                                                                                                                                                                                                                   | <p>Согласно данным независимого<br/>исследования:<br/><math>AUC_{0-\infty}</math> вориконазола ↓ 59 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Противопоказано</b> (см. раздел<br/>4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 мг 3 раза в сутки<br>(одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)                            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Толваптан</b><br>[субстрат изофермента CYP3A]                                                                       | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.                                                                               | <b>Противопоказано</b> (см. раздел 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Венетоклакс</b><br>[субстрат CYP3A]                                                                                 | Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса.                                                                  | Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению вориконазола; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности. |
| <b>Флуконазол</b><br>[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]<br>200 мг 1 раз в сутки                         | $C_{\max}$ вориконазола ↑ 57 %<br>AUC <sub>t</sub> вориконазола ↑ 79 %<br>Изменения $C_{\max}$ и AUC <sub>t</sub> флуконазола не установлены.                                                           | Подходящий режим дозирования и частоты применения вориконазола и флуконазола не установлен. В случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется мониторинг связанных с приемом вориконазола нежелательных реакций.                                                                                                                                       |
| <b>Фенитоин</b><br>[субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор изоферментов цитохрома P450]<br>300 мг 1 раз в сутки | $C_{\max}$ вориконазола ↓ 49 %<br>AUC <sub>t</sub> вориконазола ↓ 69 %                                                                                                                                  | Следует избегать совместного применения вориконазола и фенитоина за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови.                                                                                                                                                 |
| 300 мг 1 раз в сутки<br>(одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*                       | $C_{\max}$ фенитоина ↑ 67 %<br>AUC <sub>t</sub> фенитоина ↑ 81 %<br>В сравнении с вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки:<br>$C_{\max}$ вориконазола ↑ 34 %<br>AUC <sub>t</sub> вориконазола ↑ 39 % | Совместное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки).                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Летермовир</b><br/>[индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]</p>                                                                                                                                                                                                                                 | <p><math>C_{\max}</math> вориконазола ↓ 39 %<br/>AUC<sub>0–12</sub> вориконазола ↓ 44 %<br/><math>C_{12}</math> вориконазола ↓ 51 %</p>                                                                                                           | <p>Если невозможно избежать совместного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола.</p>                 |
| <p><b>Флуклоксациллин</b><br/>[индуктор CYP450]</p>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином.</p>                                                                 | <p>Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола.</p>    |
| <p><b>Глаздегиб</b><br/>[субстрат изофермента CYP3A4]</p>                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.</p>                                                           | <p>Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.</p>                                                                                                 |
| <p><b>Лемборексант</b><br/>[субстрат изофермента CYP3A4]</p>                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.</p>                                                                                                                             | <p>Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.</p>                                                                                                                 |
| <p><b>Ингибиторы тирозинкиназы</b><br/>[субстраты изофермента CYP3A4] (например, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)</p>                                                                                  | <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.</p>                                                                                                       | <p>Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.</p>                                            |
| <p><b>Антикоагулянты Варфарин</b><br/>[субстрат изофермента CYP2C9]<br/>30 мг однократно и одновременно с вориконазолом в дозе 300 мг 2 раза в сутки<br/><b>Другие пероральные кумарины, включая, но не ограничиваясь, фенпрокумон, аценокумарол</b><br/>[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</p> | <p>Максимальное повышение протромбинового времени примерно в 2 раза.<br/><br/>Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к увеличению протромбинового времени.</p> | <p>Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или других показателей свертывающей системы крови, доза антикоагулянтов должна быть соответствующим образом скорректирована.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Ивакафтор</b><br/>[субстрат<br/>изофермента CYP3A4]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития нежелательных реакций.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Бензодиазепины</b><br/>[субстраты<br/>изофермента CYP3A4]<br/><b>Мидазолам</b><br/>0,05 мг/кг в/в<br/>однократная доза<br/><b>Мидазолам</b><br/>7,5 мг однократная<br/>доза внутрь<br/><br/><b>Другие<br/>бензодиазепины</b><br/>(например, триазолам,<br/>алпразолам)</p>                                                   | <p>Согласно данным независимого исследования:<br/>AUC<sub>0-∞</sub> мидазолама ↑ в 3,7 раза.<br/>Согласно данным независимого исследования:<br/>C<sub>max</sub> мидазолама ↑ в 3,8 раза<br/>AUC<sub>0-∞</sub> мидазолама ↑ в 10,3 раза.<br/>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может повышать концентрацию в плазме крови бензодиазепинов, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.</p> | <p>Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Иммунодепрессанты</b><br/>[субстраты<br/>изофермента CYP3A4]<br/><b>Сиролимус</b><br/>2 мг однократно<br/><br/><b>Эверолимус</b><br/>[также субстрат<br/>P-gp]<br/><br/><b>Циклоспорин</b><br/>(у пациентов в<br/>стабильном состоянии<br/>с пересадкой почки,<br/>проходящих<br/>хроническую терапию<br/>циклоспорином)</p> | <p>В независимом опубликованном исследовании:<br/>C<sub>max</sub> сиролимуса ↑ в 6,6 раза<br/>AUC<sub>0-∞</sub> сиролимуса ↑ в 11 раз<br/>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса.<br/><br/>C<sub>max</sub> циклоспорина ↑ 13 %<br/>AUC<sub>t</sub> циклоспорина ↑ 70 %</p>                                                                                                        | <p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса <b>противопоказано</b> (см. раздел 4.3).<br/>Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4).<br/>При назначении вориконазола пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови может сопровождаться нефротоксичностью.<br/><u>После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию цикло-</u></p> |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Такролимус</b><br/>0,1 мг/кг однократно</p>                                                                                                                                          | <p><math>C_{\max}</math> такролимуса ↑ 117 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> такролимуса ↑ 221 %</p>                                                                                                                                      | <p>спорина, при необходимости<br/>увеличить дозу.<br/>При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и при необходимости увеличить его дозу.</p> |
| <p><b>Опиаты длительного действия</b> [субстраты изофермента CYP3A4]<br/><b>Оксикодон</b><br/>10 мг однократно</p>                                                                         | <p>Согласно данным независимого исследования:<br/><math>C_{\max}</math> оксикодона ↑ в 1,7 раза<br/><math>AUC_{0-\infty}</math> оксикодона ↑ в 3,6 раза</p>                                                                           | <p>Следует рассмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (например, гидроко-дона). Может понадобиться частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.</p>                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Метадон</b><br/>[субстрат изофермента CYP3A4]<br/>32–100 мг 1 раз в сутки</p>                                                                                                        | <p><math>C_{\max}</math> R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 %<br/><math>C_{\max}</math> S-метадона ↑ 65 %<br/><math>AUC_{\tau}</math> S-метадона ↑ 103 %</p> | <p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, в том числе удлинение интервала QT. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</b><br/>[субстраты изофермента CYP2C9]<br/><b>Ибупрофен</b><br/>400 мг однократно<br/><b>Диклофенак</b><br/>50 мг однократно</p> | <p><math>C_{\max}</math> S-ибупрофена ↑ 20 %<br/><math>AUC_{0-\infty}</math> S-ибупрофена ↑ 100 %<br/><math>C_{\max}</math> диклофенака ↑ 114 %<br/><math>AUC_{0-\infty}</math> диклофенака ↑ 78 %</p>                                | <p>Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться снижение дозы НПВП.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Омепразол</b><br/>[ингибитор изофер-<br/>мента CYP2C19;<br/>субстрат изофермен-<br/>тов CYP2C19 и<br/>CYP3A4]<br/>40 мг 1 раз в сутки*</p>                                                                        | <p><math>C_{\max}</math> омепразола ↑ 116 %<br/>AUC<sub>т</sub> омепразола ↑ 280 %<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↑ 15 %<br/>AUC<sub>т</sub> вориконазола ↑ 41 %<br/>Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.</p> | <p>Коррекция дозы вориконазола не требуется.<br/>При начале введения вориконазола пациентам, уже получающим терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в 2 раза.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Пероральные контрацептивы*</b><br/>[субстраты изофер-<br/>мента CYP3A4;<br/>ингибиторы изофер-<br/>мента CYP2C19]<br/><b>Норэтистерон/этинилэстрадиол</b><br/>1 мг/0,35 мг 1 раз в сутки</p>                      | <p><math>C_{\max}</math> этинилэстрадиола ↑ 36 %<br/>AUC<sub>т</sub> этинилэстрадиола ↑ 61 %<br/><math>C_{\max}</math> норэтистерона ↑ 15 %<br/>AUC<sub>т</sub> норэтистерона ↑ 53 %<br/><math>C_{\max}</math> вориконазола ↑ 14 %<br/>AUC<sub>т</sub> вориконазола ↑ 46 %</p>                                                                                                                       | <p>Рекомендуется контролировать состояние пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Опиаты короткого действия</b><br/>[субстраты изофермента CYP3A4]<br/><b>Алфентанил</b><br/>однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона<br/><b>Фентанил</b><br/>однократная доза 5 мкг/кг</p> | <p>Согласно данным независимого исследования:<br/>AUC<sub>0-∞</sub> алфентанила ↑ в 6 раз<br/><br/>Согласно данным независимого исследования:<br/>AUC<sub>0-∞</sub> фентанила ↑ в 1,34 раза</p>                                                                                                                                                                                                      | <p>Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, сходных по структуре с алфентанилом и метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (например, суфентанил).<br/>Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациентов для предупреждения угнетения функции дыхания или развития других нежелательных реакций, связанных с применением наркотических анальгетиков короткого действия.</p> |
| <p><b>Статины (например, ловастатин)</b><br/>[субстраты изофермента CYP3A4]</p>                                                                                                                                         | <p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид,</b></p>                                                                                                                                                      | <p>Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возмож-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



|                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| глипизид, глибурид)<br>[субстраты<br>изофермента CYP2C9]                                                                                                                                                                     | сульфонилмочевины и являются<br>причиной гипогликемии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ность снижения дозы препаратов<br>сульфонилмочевины.                                                                                                                                                                      |
| Алкалоиды барвинка<br>(например,<br>винкристин,<br>винбластин)<br>[субстраты<br>изофермента CYP3A4]                                                                                                                          | Взаимодействие не изучалось,<br>однако, вероятно, вориконазол<br>может повышать содержание<br>алкалоидов барвинка в плазме<br>крови и вызывать<br>нейротоксичность.                                                                                                                                                                                                                            | Рекомендуется оценить<br>целесообразность коррекции<br>дозы алкалоидов барвинка.                                                                                                                                          |
| Другие ингибиторы<br>протеазы вируса<br>иммунодефицита<br>человека (ВИЧ)<br>(включая, но не<br>ограничиваясь:<br>саквинавир,<br>ампренавир и<br>нелфинавир)*<br>[субстраты и ингиби-<br>торы изофермента<br>CYP3A4]          | Клинически не изучено.<br>Исследования <i>in vitro</i><br>свидетельствуют о том, что<br>вориконазол может<br>ингибировать метаболизм<br>ингибиторов протеазы ВИЧ. В<br>свою очередь, ингибиторы<br>протеазы ВИЧ могут подавлять<br>метаболизм вориконазола.                                                                                                                                    | Рекомендуется тщательный<br>контроль состояния пациента на<br>предмет развития любых<br>проявлений лекарственной<br>токсичности и/или отсутствия<br>эффективности.<br>Возможно, понадобится<br>коррекция дозы препаратов. |
| Другие<br>ненуклеозидные<br>ингибиторы обратной<br>транскриптазы<br>(ННИОТ) (например,<br>делапирдин,<br>невирапин)*<br>[субстраты изофер-<br>мента CYP3A4;<br>ингибиторы или<br>индукторы изофермен-<br>тов цитохрома P450] | Клинически не изучено.<br>Исследования <i>in vitro</i> показали,<br>что метаболизм вориконазола<br>может угнетаться под действием<br>ННИОТ, а вориконазол в свою<br>очередь может угнетать<br>метаболизм ННИОТ. На основа-<br>нии полученных результатов<br>исследования эффекта<br>эфавиренза на вориконазол,<br>можно предположить, что<br>ННИОТ могут усиливать<br>метаболизм вориконазола. | Рекомендуется тщательный<br>контроль состояния пациента на<br>предмет развития лекарственной<br>токсичности и/или отсутствия<br>эффективности. Возможно,<br>потребуется коррекция дозы<br>препаратов.                     |
| Третиноин<br>[субстрат<br>изофермента CYP3A4]                                                                                                                                                                                | Взаимодействие не изучалось,<br>однако, вориконазол может<br>повышать концентрации<br>третиноина и повышать риск<br>развития нежелательных<br>реакций (идиопатической<br>внутричерепной гипертензии,<br>гиперкальциемии).                                                                                                                                                                      | Рекомендуется коррекция дозы<br>третиноина во время лечения<br>вориконазолом и после его<br>отмены.                                                                                                                       |
| Циметидин<br>[неспецифический<br>ингибитор изофермен-<br>тов цитохрома P450;<br>повышает pH<br>желудочного сока]<br>400 мг 2 раза в сутки                                                                                    | $C_{\max}$ вориконазола $\uparrow$ 18 %<br>$AUC_t$ вориконазола $\uparrow$ 23 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Дигоксин</b><br>[субстрат<br>Р-гликопротеина]<br>0,25 мг 1 раз в сутки                                                                                               | $C_{\max}$ дигоксина ↔<br>AUC <sub>t</sub> дигоксина ↔                                                                                                                               | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Индинавир</b><br>[ингибитор и<br>субстрат<br>изофермента CYP3A4]<br>800 мг 3 раза в сутки                                                                            | $C_{\max}$ индинавира ↔<br>AUC <sub>t</sub> индинавира ↔<br>$C_{\max}$ вориконазола ↔<br>AUC <sub>t</sub> вориконазола ↔                                                             | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Антибиотики группы макролидов</b><br><br><b>Эритромицин</b><br>[ингибитор<br>изофермента CYP3A4]<br>1 г 2 раза в сутки<br><b>Азитромицин</b><br>500 мг 1 раз в сутки | Воздействие вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно.<br>$C_{\max}$ и AUC <sub>t</sub> вориконазола ↔<br><br>$C_{\max}$ и AUC <sub>t</sub> вориконазола ↔ | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Микофеноловая кислота</b><br>[субстрат УДФ-глюкуронилтрансферазы]<br>1 г однократно                                                                                  | $C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔<br>AUC <sub>t</sub> микофеноловой кислоты ↔                                                                                                       | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Кортикостероиды</b><br><b>Преднизолон</b><br>[субстрат<br>изофермента CYP3A4]<br>60 мг однократно                                                                    | $C_{\max}$ преднизолонa ↑ 11 %<br>AUC <sub>0-∞</sub> преднизолонa ↑ 34 %                                                                                                             | Не требуется коррекция дозы. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.4). |
| <b>Ранитидин</b><br>[повышает pH<br>желудочного сока]<br>150 мг 2 раза в сутки                                                                                          | $C_{\max}$ и AUC <sub>t</sub> вориконазола ↔                                                                                                                                         | Не требуется коррекция дозы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

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

### Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста при применении вориконазола должны использовать надежные методы контрацепции.

### Лактация

Данные о проникновении вориконазола в грудное молоко отсутствуют. На время применения вориконазола грудное вскармливание следует прекратить.

### Фертильность

В исследовании на крысах не отмечалось нарушения репродуктивной функции самцов и самок (см. раздел 5.3). Возможный риск для человека неизвестен.

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

Препарат Сальвизол оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые изменения зрения, включая нечеткость зрения, измененное/усиленное визуальное восприятие и/или светобоязнь. При наличии таких симптомов пациентам следует избегать потенциально опасных действий, например, управление автомобилем или работа с механизмами.

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности вориконазола для взрослых установлен на основе объединенной базы данных о безопасности, полученных у более чем 2000 пациентов (включая 1603 взрослых пациента в исследованиях с применением вориконазола для лечения) и дополнительно 270 взрослых пациентов в исследованиях с применением вориконазола для профилактики). Эти пациенты представляют собой разнородную группу, включающую лиц с гемобластомами, ВИЧ-инфицированных лиц с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, лиц без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровых добровольцев. К наиболее частым нежелательным реакциям относились зрительные нарушения, пирексия, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферический отек, отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, респираторный дистресс-синдром и абдоминальная боль. Нежелательные реакции были обычно легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола при соответствующем анализе данных не выявлено.

### Резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции любой причинной обусловленности и их частотные категории в соответствии с системно-органным классом у 1873 взрослых из объединенных терапевтического (1603) и профилактического (270) исследований, поскольку большинство из них носило открытый характер.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ );

очень редко ( $< 1/10\ 000$ );

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

*Инфекции и инвазии:* часто – синусит; нечасто – псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* часто – плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ*, или болезнь Боуэна)\*\*\*.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – агранулоцитоз<sup>1</sup> (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения<sup>2</sup> (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия; нечасто – недостаточность костного мозга, лимфаденопатия, эозинофилия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – гиперчувствительность; редко – анафилактикоидные реакции.

*Эндокринные нарушения:* нечасто – недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; редко – гипертиреоз.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто – периферические отеки; часто – гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия.

*Психические нарушения:* часто – депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, тревожное возбуждение, бессонница, агитация.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – судороги, обморок, тремор, повышение внутричерепного давления<sup>3</sup>, парестезия, сонливость, головокружение; нечасто – отек головного мозга, энцефалопатия<sup>4</sup>, экстрапирамидные расстройства<sup>5</sup>, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия; редко – печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре, нистагм.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – зрительные нарушения<sup>6</sup>; часто – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза; нечасто – нарушения со стороны зрительного нерва<sup>7</sup>, отек диска зрительного нерва<sup>8</sup>, окулогирный криз, диплопия, склерит, блефарит; редко – атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* нечасто – вертиго, тугоухость, шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия; нечасто – фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, наджелудочковая тахикардия; редко – желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (*torsades de pointes*), полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – артериальная гипотензия, флебит; нечасто – тромбофлебит, лимфангит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – нарушения дыхания<sup>9</sup>; часто – отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, боль в грудной клетке.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – рвота, диарея, боль в животе; часто – хейлит, диспепсия, запор, гингивит; нечасто – перитонит, панкреатит,

дуоденит, отек языка, гастроэнтерит, глоссит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто – отклонения от нормы биохимических показателей функции печени; часто – желтуха (в т.ч. холестатическая), гепатит<sup>10</sup>; нечасто – печеночная недостаточность, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – сыпь; часто – эксфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема, фототоксичность<sup>\*\*</sup>; нечасто – синдром Стивенса-Джонсона<sup>8</sup>, пурпура, крапивница, аллергический дерматит, папулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, экзема; редко – токсический эпидермальный некролиз<sup>8</sup>, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)<sup>8</sup>, ангионевротический отек, актинический кератоз\*, псевдопорфирия, мультиформная эритема, псориаз, лекарственная сыпь; частота неизвестна – кожная форма красной волчанки\*, веснушки\*, лентиго\*.

*Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:* часто – боль в спине; нечасто – артрит, периостит<sup>\*\*\*</sup>.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – острая почечная недостаточность, гематурия; нечасто – некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* очень часто – пирексия; часто – боль в грудной клетке, отек лица<sup>11</sup>, астения, озноб; нечасто – реакция в месте введения, гриппоподобный синдром.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – повышение концентрации креатинина в плазме крови; нечасто – повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови.

\*НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде.

\*\*Категория частоты основана на результатах наблюдательного исследования с использованием реальных данных из вторичных источников информации в Швеции.

1. Включает фебрильную нейтропению и нейтропению.
2. Включает иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.
3. Включает ригидность затылочных мышц и тетанию.
4. Включает гипоксически-ишемическую энцефалопатию и метаболическую энцефалопатию.
5. Включает акатизию и паркинсонизм.
6. См. пункт «Зрительные нарушения» в разделе 4.8.
7. В течение пострегистрационного периода был зарегистрирован случай продолжительного неврита зрительного нерва. См. раздел 4.4.
8. См. раздел 4.4.
9. Включает диспноэ и одышку при физической нагрузке.
10. Включает лекарственное поражение печени, токсический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени и гепатотоксичность.
11. Включает периорбитальный отек, отек губ и отек слизистой ротовой полости.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Зрительные нарушения*

В рамках клинических исследований очень частыми нежелательными реакциями,



связанными с вориконазолом, были зрительные нарушения (включая нечеткое зрение, светобоязнь, хлоропсию, хромотопсию, цветовую слепоту, цианопсию, нарушение со стороны органа зрения, наличие в поле зрения радужных кружков, ночную слепоту, осциллопсию, фотопсию, мерцательную скотому, снижение остроты зрения, яркость зрительного восприятия, дефект поля зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсию). Эти зрительные нарушения имели преходящий характер и были полностью обратимы, самостоятельно разрешались в большинстве случаев в течение 60 минут и не оставляли после себя каких-либо клинических значимых последствий в отдаленном периоде. При повторном применении вориконазола отмечалось ослабление их выраженности. Нарушения зрения, как правило, были легко выражены, редко требовали прекращения лечения и не приводили к каким-либо последствиям в отдаленном периоде. Нарушения зрения могут быть обусловлены более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или более высокими дозами.

Механизм развития зрительных нарушений неизвестен, хотя, вероятнее всего, их возникновение связано с действием препарата на сетчатку. При изучении влияния вориконазола на функцию сетчатки в исследовании с участием здоровых добровольцев было выявлено снижение амплитуды волн на электроретинограмме (ЭРГ) на фоне приема вориконазола. С помощью ЭРГ измеряют электрический ток в сетчатке. Изменения на ЭРГ не прогрессировали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола.

В период пострегистрационного применения сообщалось о случаях продолжительных нежелательных реакций со стороны органа зрения (см. раздел 4.4).

#### *Кожные реакции*

У пациентов, получавших вориконазол в клинических исследованиях, очень часто отмечались кожные реакции, однако эти пациенты имели серьезные основные заболевания и одновременно принимали другие лекарственные средства. В большинстве случаев сыпь была легкой или умеренной степени тяжести. Во время лечения вориконазолом у пациентов возникали тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР), такие как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) (нечасто), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (редко), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (редко) и многоформная эритема (редко) (см. раздел 4.4).

При появлении сыпи за пациентом следует вести тщательное наблюдение и отменить вориконазол при прогрессировании поражения кожи. Сообщалось о таких реакциях фоточувствительности, как веснушки, лентиго и актинический кератоз, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях плоскоклеточного рака кожи (включая ПРК *in situ* или болезнь Боуэна)\* у пациентов, получавших вориконазол в течение длительного времени; механизм возникновения опухоли неизвестен (см. раздел 4.4).

#### *Биохимические показатели функции печени*

Общая частота повышения уровня трансаминаз более, чем в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) (что не обязательно было нежелательной реакцией) у пациентов, получавших вориконазол в ходе клинических исследований, составляет 18 % (319/1768) у взрослых и 25,8 % (73/283) у пациентов детского возраста, получавших вориконазол в терапевтических и профилактических целях совокупно. Отклонения от нормы биохимических показателей функции печени могут быть связаны с более высокими концентрациями препарата в плазме крови и/или более высокими дозами. В большинстве случаев биохимические показатели функции печени нормализовывались при продолжении лечения без изменения дозы или после коррекции дозы, в том числе после отмены терапии. При применении вориконазола имели место случаи серьезной гепатотоксичности

у пациентов с другими серьезными основными заболеваниями. Гепатотоксичность проявлялась в виде желтухи, гепатита и печеночной недостаточности с летальным исходом (см. раздел 4.4).

#### *Реакции на инфузию*

При внутривенном введении вориконазола здоровым добровольцам во время инфузии наблюдались анафилактикоидные реакции, включая приливы, лихорадку, потливость, тахикардию, чувство стеснения в груди, одышку, обморочное состояние, тошноту, кожный зуд и сыпь. Эти симптомы появлялись сразу после начала инфузии (см. раздел 4.4). Профилактика в ходе открытого сравнительного многоцентрового исследования для сравнения вориконазола и итраконазола как средств первичной профилактики у взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ, окончательная отмена препарата по причине нежелательных реакций была зарегистрирована у 39,3 % пациентов в группе вориконазола по сравнению с 39,6 % пациентов в группе итраконазола. Нежелательные реакции со стороны печени, возникшие после начала лечения и требовавшие окончательной отмены препарата исследования, наблюдались у 50 пациентов (21,4 %), получавших вориконазол, и у 18 пациентов (7,1 %), получавших итраконазол.

#### Дети

Безопасность вориконазола изучалась в клинических исследованиях у 288 детей в возрасте от 2 до 12 лет (169) и в возрасте от 12 до 18 лет (119), которые получали вориконазол для профилактики (183) и лечения (105). Безопасность вориконазола также дополнительно исследовалась у 158 детей в возрасте от 2 до 12 лет в программах применения незарегистрированного препарата в индивидуальном порядке. В целом профиль безопасности вориконазола у пациентов детского возраста был аналогичен таковому у взрослых. Однако у пациентов детского возраста, по сравнению со взрослыми, в клинических исследованиях наблюдалась тенденция к более высокой частоте повышения уровня печеночных ферментов, отмеченной как нежелательная реакция (повышение уровня трансаминаз на 14,2 % у детей по сравнению с 5,3 % у взрослых). Данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у детей кожные реакции (особенно эритема) могут встречаться чаще, чем у взрослых. У 22 пациентов младше 2 лет, получавших вориконазол в программе применения незарегистрированного препарата при неэффективности других методов лечения, наблюдались следующие нежелательные реакции (для которых не может быть исключена связь с вориконазолом): реакция светочувствительности (1), аритмия (1), панкреатит (1), повышение уровня билирубина в крови (1), повышение уровня печеночных ферментов (1), сыпь (1) и отек диска зрительного нерва (1). В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях панкреатита у детей.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9. Передозировка

В клинических исследованиях вориконазола было отмечено 3 случая развития случайной передозировки. Все случаи наблюдались у пациентов детского возраста, которые получили внутривенную дозу вориконазола, превышающую стандартную до 5 раз.

##### Симптомы

Была отмечена единичная нежелательная реакция, проявившаяся в виде фотофобии, длившаяся 10 минут.

##### Лечение

Антидот для вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, бетадекса сульфобутилат натрия – с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать удалению вориконазола и бетадекса сульфобутилата натрия.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AC03.

##### Механизм действия

Вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14 $\alpha$ -ланостерола, опосредованного через грибковый цитохром P450, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14 $\alpha$ -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P450 грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P450 млекопитающих.

##### Клиническая эффективность и безопасность

*In vitro* вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограничено чувствительны к противогрибковым средствам.

Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных *Aspergillus* spp., включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., включая штаммы *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, а также в отношении ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включая *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium* spp.

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

Продemonстрирована активность вориконазола *in vitro* в отношении клинических штаммов *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*. Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мл до 2 мкг/мл.

Выявлена также активность вориконазола *in vitro* в отношении *Curvularia* spp. и *Sporothrix* spp., однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.

#### Пограничные значения

Перед началом терапии необходимо получить образцы грибковой культуры и провести другие надлежащие лабораторные исследования (серологические, гистопатологические) для выделения и идентификации патогенных микроорганизмов-возбудителей инфекции. Терапия может быть начата до получения результатов культурального и других лабораторных исследований, однако после получения этих результатов противомикробное лечение следует соответствующим образом скорректировать. К видам, которые чаще всего служат причиной грибковых инфекций у человека, относятся *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, причем для всех этих видов минимальная ингибирующая концентрация (МИК) вориконазола составляет менее 1 мг/л. Однако активность вориконазола *in vitro* в отношении видов рода *Candida* не одинакова. В частности, МИК вориконазола для резистентных к флуконазолу штаммов *C. glabrata* пропорционально выше, чем для штаммов, чувствительных к флуконазолу. Таким образом, необходимо идентифицировать *Candida* до уровня вида. При возможности выполнения исследования по определению чувствительности грибов к противогрибковым препаратам полученные значения МИК могут интерпретироваться с использованием критериев границ чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам (EUCAST).

Таблица 4. Границы чувствительности согласно EUCAST.

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

| Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ДН | ДН |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| <p><sup>1</sup> Штаммы с величинами МИК выше пограничного значения чувствительности/промежуточной чувствительности (Ч/П) выявлялись редко или не выявлялись вообще. Идентификацию любого из таких изолятов и исследование его чувствительности к противогрибковым средствам необходимо выполнить повторно и в случае подтверждения полученного результата изолят следует направить в поверочную лабораторию. До получения объективных данных о клиническом ответе для подтвержденных изолятов с МИК выше текущего пограничного значения устойчивости эти изоляты должны сообщаться как устойчивые. Клинический ответ 76 % был достигнут при инфекциях, вызванных перечисленными ниже видами возбудителей, когда значения МИК были ниже или равны эпидемиологическим граничным значениям. Поэтому популяции <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> и <i>C. tropicalis</i> дикого типа считаются чувствительными.</p> <p><sup>2</sup> Эпидемиологические пороговые значения (ECOFF) для этих видов в целом выше, чем для <i>C. albicans</i>.</p> <p><sup>3</sup> Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения определялись главным образом на основе данных фармакокинетики и фармакодинамики и не зависят от распределения МИК конкретных видов <i>Candida</i>. Они предназначены только для организмов, у которых нет определенных пограничных значений чувствительности.</p> <p><sup>4</sup> Разрешение / удостоверение на временное использование / применение - 2. Укажите букву R со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (неинвазивные формы инфекций) вориконазол может использоваться при условии достаточного воздействия».</p> <p><sup>5</sup> ECOFF для этих видов, как правило, на одно двукратное разведение выше, чем для <i>A. fumigatus</i>.</p> <p><sup>6</sup> Не зависящие от вида возбудителя пограничные значения не были определены.</p> |    |    |

### Опыт клинического применения

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

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

В условиях *in vitro* вориконазол проявляет противогрибковое действие против разных видов рода *Aspergillus*. Эффективность вориконазола и его положительное влияние на выживаемость в сравнении со стандартной терапией амфотерицином В при первичном лечении острого инвазивного аспергиллеза были показаны в открытом, рандомизированном, многоцентровом исследовании с участием 277 пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших лечение в течение 12 недель. Вориконазол вводили внутривенно в виде насыщающей дозы 6 мг/кг каждые 12 часов в течение первых 24 часов, а затем в виде поддерживающей дозы 4 мг/кг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. Далее можно было перейти к получению препарата перорально в дозе 200 мг каждые 12 часов. Медианная продолжительность внутривенной терапии вориконазолом составляла 10 дней (диапазон 2–85 дней). Медианная продолжительность пероральной терапии вориконазолом после внутривенной терапии составляла 76 дней (диапазон 2–232 дня). Удовлетворительный общий ответ (полное или частичное исчезновение всех ассоциированных признаков, симптомов и рентгенографических/бронхоскопических изменений, имевшихся на исходном уровне) наблюдался у 53 % пациентов, получавших вориконазол, по сравнению с 31 % пациентов, получавших препарат сравнения. Выживаемость пациентов на протяжении 84-дневного периода на фоне применения вориконазола была статистически значимо выше, чем на фоне применения препарата сравнения, при этом были продемонстрированы клинически и статистически значимые преимущества вориконазола как в плане продолжительности периода до наступления смерти, так и в плане продолжительности периода до отмены препарата в связи с его токсичностью. Это исследование подтвердило результаты предыдущего проспективного исследования, в котором был получен положительный результат у пациентов с факторами риска неблагоприятного прогноза, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и, особенно, церебральные инфекции (обычно сопровождающиеся почти 100 % летальностью). Эти исследования включали случаи аспергиллеза головного мозга, придаточных пазух носа, легких и диссеминированной инфекции у пациентов после трансплантации костного мозга и органов, у пациентов



с гемобластозами, другими злокачественными опухолями и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

#### Кандидемия у пациентов без нейтропении

Эффективность вориконазола в сравнении с амфотерицином В с последующим применением флуконазола в качестве первичной терапии кандидемии была продемонстрирована в открытом сравнительном исследовании. В исследовании участвовали 370 пациентов без нейтропении (старше 12 лет) с подтвержденной кандидемией, из которых 248 получали вориконазол. Девять пациентов в группе вориконазола и 5 пациентов в группе амфотерицина В с последующим применением флуконазола также имели грибковую инфекцию глубоких тканей, подтвержденную микологическим исследованием. Пациенты с почечной недостаточностью в это исследование не включались. Медианная продолжительность лечения составляла 15 дней в обеих группах лечения. В соответствии с проведенной комитетом по анализу данных (КАД) оценкой результатов, которые были маскированы в отношении исследуемого лекарственного препарата, при первичном анализе благоприятный ответ определялся как исчезновение или ослабление всех клинических признаков и симптомов инфекции с отсутствием грибов рода *Candida* в крови и в инфицированных участках глубоких тканей через 12 недель после окончания терапии (ОТ). Пациенты, не прошедшие оценку через 12 недель после ОТ, рассматривались как не ответившие на лечение. В этом анализе благоприятный ответ наблюдался у 41 % пациентов в обеих группах лечения. При вторичном анализе, в котором использовались результаты оценки ответа КАД в самую последнюю временную точку (ОТ или через 2, 6 или 12 недель после ОТ), частота благоприятного ответа на терапию вориконазолом и амфотерицином В с последующим применением флуконазола составляла 65 % и 71 %, соответственно. Результаты оценки исследователем удачного исхода лечения в каждой из названных временных точек приводятся в таблице 5.

Таблица 5. Исходы лечения по временным точкам.

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

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

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

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

Была продемонстрирована эффективность вориконазола против следующих редких патогенных грибов. Грибы рода *Scedosporium*: успешное лечение вориконазолом было зарегистрировано у 16 (у 6 – полный ответ, у 10 – частичный) из 28 пациентов с инфекцией, вызванной *S. apiospermum*, и у 2 (у обоих пациентов частичный ответ) из 7 пациентов

с инфекцией, вызванной *S. prolificans*. Кроме того, положительный ответ на лечение отмечен у 1 из 3 пациентов с инфекциями, вызванными более чем одним микроорганизмом, включая *Scedosporium spp.*

Грибы рода *Fusarium*: семь (3 пациента с полным ответом и 4 пациента с частичным) из 17 пациентов были успешно пролечены вориконазолом. У 3 из этих 7 пациентов наблюдалась инфекция глаз, у 1 – инфекция придаточных пазух носа и у 3 пациентов – диссеминированная инфекция. Еще 4 пациента с фузариозом были инфицированы несколькими возбудителями; у 2 из этих пациентов исход лечения был удачным. У большинства пациентов, получавших вориконазол для лечения вышеуказанных редких инфекций, наблюдалась непереносимость применявшейся ранее противогрибковой терапии или устойчивость к ней.

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

Вориконазол сравнивали с итраконазолом при применении в качестве первичной профилактики в ходе открытого, сравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых и подростков, реципиентов аллогенных ГСК, ранее не инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. Благоприятным результатом лечения считалась возможность продолжать профилактическое применение исследуемого препарата на протяжении 100 дней после трансплантации ГСК (без перерыва длительностью > 14 дней) и выживаемость без подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении 180 дней после трансплантации ГСК. В модифицированной в соответствии с назначенным лечением (MITT) группе насчитывалось 465 реципиентов аллогенных ГСК, причем у 45 % пациентов был острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Среди всех пациентов 58 % лиц предстояло миелоаблативное кондиционирование. Профилактическое применение исследуемого препарата начинали непосредственно после трансплантации ГСК: 224 пациента получали вориконазол, и 241 пациент получал итраконазол. Медиана продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции MITT составила 96 дней для вориконазола и 68 дней для итраконазола. Показатели эффективности и другие вторичные конечные точки представлены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели эффективности и другие вторичные конечные точки.

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

|                                                                                                    |           |           |                        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|--------|
| Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 180 дню                         | 3 (1,3 %) | 5 (2,1 %) | -0,7 % (-3,1 %, 1,6 %) | 0,5390 |
| Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся к 100 дню                         | 2 (0,9 %) | 4(1,7%)   | -0,8 % (-2,8 %, 1,3 %) | 0,4589 |
| Количество пациентов с доказанной или вероятной ИГИ, развившейся при приеме исследуемого препарата | 0         | 3 (1,2%)  | -1,2 % (-2,6 %, 0,2 %) | 0,0813 |

\*Первичная конечная точка исследования.

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

Частота случаев заражения ИГИ после лечения ко дню 180 и первичная конечная точка исследования, определяемая как успешное лечение по данным на день 180, у пациентов с ОМЛ и миелоаблативным кондиционированием соответственно представлены в таблице 7.

Таблица 7. ОМЛ.

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

\* Первичная конечная точка исследования.

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

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

Таблица 8. Миелоаблативное кондиционирование.

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

\* Первичная конечная точка исследования.

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

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

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

Применение вориконазола в качестве вторичной профилактики изучалось в ходе открытого, несравнительного, многоцентрового исследования с участием взрослых пациентов,

реципиентов аллогенных ГСК, ранее инфицированных подтвержденной или подозреваемой ИГИ. В качестве первичной конечной точки использовали частоту инфицирования подтвержденной или подозреваемой ИГИ на протяжении первого года после трансплантации ГСК. Популяция МИТТ состояла из 40 пациентов, ранее инфицированных ИГИ, включая 31 пациента с аспергиллезом, 5 пациентов с кандидозом и 4 пациента с другими ИГИ. Медиана продолжительности профилактического применения исследуемого препарата в популяции МИТТ составила 95,5 дня.

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

#### Продолжительность терапии

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

#### Дети

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

#### Клинические исследования по оценке интервала QTc

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

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

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

### Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь: максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\max}$ ) достигается через 1–2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96 %. При многократном приеме вориконазола с пищей с большим содержанием жиров  $C_{\max}$  и AUC<sub>t</sub> снижаются на 34 % и 24 % соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

### Распределение

Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на активное распределение вориконазола в ткани. Связывание с белками плазмы крови составляет 58 %.

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

### Биотрансформация

Согласно данным исследований *in vitro*, вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4.

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что CYP2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Для этого фермента характерен генетический полиморфизм. Например, низкой активности метаболизирующих вориконазол ферментов можно ожидать у 15–20 % представителей азиатской расы. Среди представителей европеоидной и негроидной рас распространенность лиц с низкой метаболизирующей активностью ферментов составляет 3–5 %. Исследования у здоровых представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов воздействие (AUC<sub>t</sub>) препарата в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью. У гетерозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов воздействие вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных участников с высокой метаболизирующей активностью ферментов. Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет около 72 % от общего количества циркулирующих в плазме крови меченных радиоактивной меткой метаболитов. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не влияет на общую эффективность вориконазола.

### Элиминация

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы вориконазола. После многократного приема вориконазола внутрь или внутривенного введения в моче обнаруживается около 83 % и 80 % дозы вориконазола, соответственно. Большая часть (> 94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь и внутривенного введения.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина  $T_{1/2}$  не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

### Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика вориконазола имеет нелинейный характер за счет насыщения



метаболических путей его превращений. При увеличении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) повышение уровня воздействия. Согласно расчетам, увеличение принимаемой перорально дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению воздействия (AUC<sub>т</sub>) в среднем в 2,5 раза. При применении пероральной поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается уровень воздействия вориконазола, аналогичный таковому при внутривенном введении препарата в дозе 3 мг/кг. При применении пероральной поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг у пациентов с массой тела менее 40 кг) достигается воздействие вориконазола, аналогичное воздействию при в/в введении в дозе 4 мг/кг. При применении рекомендуемых насыщающих доз внутривенно или перорально близкие к равновесным концентрации вориконазола в плазме крови достигаются в течение первых 24 часов после введения или приема препарата. Без применения насыщающей дозы при многократном приеме 2 раза в сутки наблюдается накопление препарата с достижением равновесной концентрации вориконазола в плазме крови у большинства пациентов ко шестому дню.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В 10 терапевтических исследованиях медиана средней и максимальной концентрации препарата в плазме крови у отдельных пациентов во всех исследованиях равнялась 2425 нг/мл (межквартильный размах от 1193 до 4380 нг/мл) и 3742 нг/мл (межквартильный размах от 2027 до 6302 нг/мл) соответственно. Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в исследованиях с его применением в терапевтических целях не выявлено; в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях такая связь не изучалась. В результате анализа данных по фармакокинетике и фармакодинамике, полученных в клинических исследованиях, была выявлена положительная связь между концентрациями вориконазола в плазме и отклонениями от нормы биохимических показателей функции печени и зрительными нарушениями. Коррекция дозы в исследованиях с применением вориконазола в профилактических целях не изучалась.

#### Особые группы пациентов

##### *Пол*

В исследовании с многократным пероральным применением вориконазола C<sub>max</sub> и AUC<sub>т</sub> у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 %, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). В этом же исследовании не было выявлено существенных различий в C<sub>max</sub> и AUC<sub>т</sub> у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет). В программе клинического изучения коррекция дозы в зависимости от пола участников не осуществлялась. Профиль безопасности и концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были схожими. Таким образом, коррекция дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

##### *Почечная недостаточность*

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (уровнями креатинина в сыворотке > 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества – бетадекса сульфобутилата натрия, входящего в состав лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Печеночная недостаточность*

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

В исследовании с многократным пероральным приемом препарата значение AUC<sub>т</sub> было одинаковым у пациентов с циррозом печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлда-Пью), получавших вориконазол в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у участников с нормальной функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### *Лица пожилого возраста*

В исследовании с многократным пероральным приемом вориконазола *Стат* и AUC<sub>т</sub> у здоровых пожилых мужчин ( $\geq 65$  лет) были на 61 % и 86 %, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18–45 лет). Существенных различий в значениях *Стат* и AUC<sub>т</sub> между здоровыми пожилыми женщинами ( $\geq 65$  лет) и здоровыми молодыми женщинами (18–45 лет) не наблюдалось. В терапевтических исследованиях коррекция дозы в зависимости от возраста участников не осуществлялась. Была установлена взаимосвязь между концентрациями препарата в плазме крови и возрастом пациентов. Профиль безопасности вориконазола у пациентов молодого и пожилого возраста был схож, поэтому необходимость в коррекции дозы у лиц пожилого возраста отсутствует (см. раздел 4.2).

#### Дети

Дозы препарата, рекомендуемые к применению у детей и подростков, определены по результатам популяционного фармакокинетического анализа объединенных данных 112 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 2 до 12 лет и 26 подростков с ослабленным иммунитетом в возрасте от 12 до 17 лет. В 3 исследованиях по оценке фармакокинетики препарата у пациентов детского возраста изучали многократные дозы вориконазола 3, 4, 6, 7 и 8 мг/кг при внутривенном введении 2 раза в сутки. Насыщающие дозы 6 мг/кг при внутривенном введении 2 раза в сутки на день 1 с последующим введением дозы 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки и дозы 300 мг при пероральном приеме 2 раза в сутки в форме таблеток изучали в одном исследовании по оценке фармакокинетики препарата у подростков. У детей отмечалась более выраженная межиндивидуальная вариабельность, чем у взрослых. При сравнении данных по фармакокинетике препарата у детей и взрослых было установлено, что прогнозируемое общее воздействие (AUC<sub>т</sub>) у детей после внутривенного введения насыщающей дозы 9 мг/кг было сопоставимо с воздействием у взрослых после внутривенного введения насыщающей дозы 6 мг/кг. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после внутривенного введения поддерживающих доз 4 и 8 мг/кг 2 раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после внутривенного введения препарата в дозах 3 и 4 мг/кг 2 раза в сутки соответственно. Прогнозируемый суммарный уровень воздействия у детей после перорального приема поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимум 350 мг) 2 раза в сутки был сопоставим с таковым у взрослых после перорального приема препарата в дозе 200 мг 2 раза в сутки. При внутривенном введении препарата в дозе 8 мг/кг уровень воздействия вориконазола будет приблизительно в 2 раза превышать уровень воздействия при пероральном приеме препарата в дозе 9 мг/кг.

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

Уровни воздействия вориконазола у большинства подростков были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, получавших препарат по такой же схеме лечения. Однако у некоторых пациентов раннего подросткового возраста с низкой массой тела наблюдался более низкий уровень воздействия вориконазола, чем у взрослых. Вполне вероятно, что

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

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования с многократным применением вориконазола показали, что препарат оказывает токсическое действие на печень. Признаки гепатотоксичности проявлялись при концентрациях препарата в плазме крови, соответствующих концентрациям при применении в терапевтических дозах у людей, что характерно и для других противогрибковых препаратов. У крыс, мышей и собак вориконазол также вызывал минимальные изменения в надпочечниках. В результате стандартных фармакологических исследований безопасности, генотоксичности или канцерогенного потенциала не было выявлено особых факторов риска для человека. В исследованиях влияния препарата на репродуктивную функцию вориконазол продемонстрировал наличие тератогенного (исследование на крысах) и эмбриотоксического (исследование на кроликах) потенциала при системных уровнях воздействия, соответствующих таковым при применении препарата у человека в терапевтических дозах.

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия (натриевая соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина).

## 6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

**Вориконазол нельзя разводить 4,2 % раствором натрия бикарбоната для инфузий. Совместимость с раствором натрия бикарбоната в других концентрациях неизвестна.**

Вориконазол нельзя вводить путем инфузии одновременно с другими препаратами для внутривенного применения через одну и ту же инфузионную систему или канюлю.

Необходимо осмотреть контейнер для того, чтобы убедиться, что все его содержимое было введено пациенту. После окончания инфузии вориконазола инфузионную систему можно использовать для введения других препаратов для внутривенного применения.

Препараты крови и быстрая инфузия концентрированных растворов электролитов:

до начала терапии вориконазолом следует откорректировать такие нарушения электролитного обмена, как гипокалиемия, гипомagneмия и гипокальциемия (см. разделы 4.2 и раздел 4.4). Вориконазол запрещено вводить одновременно с препаратами крови и концентрированными растворами электролитов, вводимыми путем быстрой инфузии, даже через отдельные инфузионные системы.

Полное парентеральное питание:

полное парентеральное питание (ППП) не следует прекращать при назначении вориконазола, однако раствор питательных веществ следует вводить через отдельную инфузионную систему. При введении через многоканальный катетер раствор питательных веществ для ППП и вориконазол должны вводиться через разные входы.

## 6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью пользователя.

Концентрат, приготовленный с использованием стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида, можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C в том случае, если он был приготовлен в контролируемых асептических условиях.

Готовый раствор для инфузии (0,5–5 мг/мл), приготовленный с использованием совместимых растворов, указанных в разделе 6.6, можно хранить не более 3 ч при температуре не выше 30 °C.

## 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

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

## 6.5. Характер и содержание упаковки

200 мг действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 30 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

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

### Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Раствор для инфузий готовят в два этапа.

*Первый этап:* содержимое флакона растворяют при помощи введения во флакон 19 мл воды для инъекций или 19 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. В результате получают концентрат объемом 20 мл, содержащий вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Для растворения рекомендуется использовать стандартный неавтоматический шприц, чтобы удостовериться в объеме извлеченного раствора. Не следует использовать раствор, если в процессе растворения растворитель не попадает во флакон под действием вакуума.

Флакон следует встряхивать до полного растворения препарата. Допустимо использование только прозрачного раствора; в случае образования крупных частиц раствор следует утилизировать. Восстановленный раствор (концентрат) представляет собой прозрачную и бесцветную жидкость.

*Второй этап:* полученный на первом этапе концентрат в необходимом объеме (см. Таблицу 9) следует разбавить путем добавления к следующим совместимым растворам для инфузий для получения раствора, содержащего вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл:

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

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше, неизвестна.

Таблица 9. Необходимые объемы концентрата вориконазола 10 мг/мл.

| Масса тела<br>(кг) | Объемы концентрата вориконазола (10 мг/мл),<br>необходимые для приготовления: |                                          |                                          |                                          |                                          |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                    | Доза 3 мг/кг<br>(количество<br>флаконов)                                      | Доза 4 мг/кг<br>(количество<br>флаконов) | Доза 6 мг/кг<br>(количество<br>флаконов) | Доза 8 мг/кг<br>(количество<br>флаконов) | Доза 9 мг/кг<br>(количество<br>флаконов) |
| 10                 | —                                                                             | 4,0 мл (1)                               | —                                        | 8,0 мл (1)                               | 9,0 мл (1)                               |
| 15                 | —                                                                             | 6,0 мл (1)                               | —                                        | 12,0 мл (1)                              | 13,5 мл (1)                              |
| 20                 | —                                                                             | 8,0 мл (1)                               | —                                        | 16,0 мл (1)                              | 18,0 мл (1)                              |
| 25                 | —                                                                             | 10,0 мл (1)                              | —                                        | 20,0 мл (1)                              | 22,5 мл (2)                              |
| 30                 | 9,0 мл (1)                                                                    | 12,0 мл (1)                              | 18,0 мл (1)                              | 24,0 мл (2)                              | 27,0 мл (2)                              |



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

#### Утилизация

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s\_ref@kraspharma.ru

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s\_ref@kraspharma.ru

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

ЛП-№(008548)-(РГ-RU)

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

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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