ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
04.05.2023 № 841
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20010/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВОРИКОНАЗОЛ
(VORICONAZOLE)

Склад:
діюча речовина: вориконазол;
1 флакон містить вориконазолу 200 мг;
допоміжні речовини: натрію β-циклодекстрину сульфобутиловий ефір.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок або маса від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.
Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.
Код АТХ J02A C03.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії. Вориконазол є триазольною протигрибковою речовиною. Первинний механізм дії полягає у пригніченні реакції деметилювання 14α-ланостеролу, опосередкованої грибковим цитохромом Р450, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу. Кумуляція 14α-метилстеролу корелює з подальшою втратою ергостеролу мембранами грибкових клітин і може відповідати за протигрибкову активність вориконазолу. Було продемонстровано, що вориконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до ферментних систем цитохрому Р450 у різних ссавців.
Фармакокінетика/фармакодинаміка. У ході 10 терапевтичних досліджень медіана для середніх і максимальних концентрацій у плазмі крові кожного окремого пацієнта становила 2425 нг/мл (інтерквартильний діапазон 1193–4380 нг/мл) і 3742 нг/мл (інтерквартильний розмах 2027–6302 нг/мл) відповідно. Позитивний зв'язок між середніми, максимальними чи мінімальними плазмовими концентраціями вориконазолу й ефективністю не був установлений у ході терапевтичних досліджень, і такий зв'язок не був продемонстрований у дослідженнях профілактики.
Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз інформації з клінічних досліджень ідентифікував позитивний зв'язок між плазмовими концентраціями вориконазолу та відхиленнями у результатах печінкових проб і порушеннями з боку органів зору. Коригування дози не вивчалося у дослідженнях профілактики.
Клінічна ефективність та безпека. Вориконазол *in vitro* демонструє широкий спектр протигрибкової активності проти видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу вид *C. krusei* та резистентні штами *C. glabrata* і *C. albicans*) та фунгіцидну активність проти всіх досліджених видів *Aspergillus*. Крім того, вориконазол *in vitro* демонструє фунгіцидну

активність проти нових патогенних грибків, включаючи такі види, як *Scedosporium* або *Fusarium*, чутливість яких до існуючих протигрибкових засобів є обмеженою.

Клінічна ефективність вориконазолу (що визначається як часткова або повна відповідь) була продемонстрована щодо різних видів *Aspergillus*, включаючи *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans*, різних видів *Candida*, включаючи *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* та *C. tropicalis*, обмеженої кількості штамів видів *C. dubliniensis, C. inconspicua* та *C. guilliermondii*, різних видів *Scedosporium*, включаючи *S. apiospermum, S. prolificans*, та різних видів *Fusarium*.

Інші грибкові інфекції, проти яких ефективний вориконазол (часто як з частковою, так і з повною відповіддю), включають окремі інфекції, спричинені різними видами *Alternaria, Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus*, різними видами *Cladosporium, Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus*, різними видами *Penicillium*, включаючи *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis*, та різними видами *Trichosporon*, включаючи інфекції, спричинені *T. beigelii*.

In vitro активність проти клінічних штамів спостерігалася щодо різних видів *Acremonium, Alternaria, Bipolaris, Cladophialophora, Histoplasma capsulatum*, при цьому інгібування більшості штамів відбувалося при концентраціях вориконазолу 0,05–2 мкг/мл.

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

Контрольні точки.

Перед тим як розпочати терапію, необхідно отримати зразки грибкової культури та провести інші належні лабораторні дослідження (серологічні, гістопатологічні) для виділення та ідентифікації патогенних мікроорганізмів, які є причиною інфекції. Терапію можна розпочати до того, як стануть відомі результати культуральних та лабораторних досліджень; однак, як тільки результати цих досліджень стануть доступними, слід відповідно скоригувати етіотропну терапію.

Види, що найчастіше спричиняють інфекційні захворювання у людини, включають *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* та *C. krusei*, причому для всіх цих видів мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) вориконазолу становить менше ніж 1 мг/л.

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

Таблиця 1.

Межі чутливості EUCAST.

Види *Candida* та *Aspergillus*	*Межові значення МІК (мг/л)*	
	≤ S (чутливий)	*> R (резистентний)*
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Доказові дані недостатні	
Candida krusei	Доказові дані недостатні	
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Доказові дані недостатні	
Інші види *Candida*[3]	Доказові дані недостатні	
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Доказові дані недостатні[5]	
Aspergillus niger	Доказові дані недостатні[5]	

Aspergillus terreus	Доказові дані недостатні[5]
Інші види[6]	Доказові дані недостатні

[1] Штами з величинами МІК, що перевищують межові значення «чутливий/проміжний» (Susceptible/Intermediate – S/I), є рідкісними або про них ще не повідомлялося. Ідентифікацію будь-якого з таких штамів та тестування його чутливості до протигрибкових засобів необхідно виконати повторно, і у разі підтвердження отриманого результату штам потрібно направити до референтної лабораторії. Штам слід вважати резистентним, доки не буде отримано доказів клінічної відповіді підтверджених ізолятів з МІК вище поточного межового значення резистентності. У разі інфекцій, спричинених переліченими нижче видами, вдавалося досягти клінічної відповіді на рівні 76 %, якщо МІК були нижчими або дорівнювали епідеміологічним граничним значенням. Отже, популяції *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* та *C. tropicalis* дикого типу вважаються чутливими.

[2] Епідеміологічні граничні значення (epidemiological cut-off values – ECOFFs) для цих видів загалом вищі, ніж для *C. albicans.*

[3] Межові значення, не пов'язані з видом, були встановлені головним чином на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних і не залежать від розподілу МІК конкретного виду *Candida.* Їх використовують лише для організмів, для яких не існує власних межових значень.

[4] Зона технічної невизначеності становить 2. Реєструвати як «R» з такою поміткою: "У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекції) вориконазол можна використовувати за умови забезпечення достатньої експозиції".

[5] ECOFF для цих видів загалом вищі, ніж для *A. fumigatus* на одне двократне розведення.

[6] Межові значення, не пов'язані з видом, не встановлені.

Клінічний досвід застосування. У рамках цього розділу задовільний результат застосування препарату визначено як повна або часткова відповідь.

Інфекції, спричинені *Aspergillus*: ефективність у пацієнтів з аспергільозом з несприятливим прогнозом. Вориконазол виявляє *in vitro* фунгіцидну активність проти різних видів *Aspergillus*. Ефективність вориконазолу та його переваги для виживаності пацієнтів порівняно зі стандартним препаратом амфотерицином В як терапії першої лінії гострого інвазивного аспергільозу були продемонстровані у відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні за участю 277 пацієнтів зі зниженим імунітетом, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Вориконазол вводили внутрішньовенно навантажувальною дозою 6 мг/кг кожні 12 годин протягом перших 24 годин, після чого застосовували підтримувальну дозу 4 мг/кг кожні 12 годин протягом 7 днів. Шлях введення міг бути потім змінений на пероральне застосування у дозі 200 мг кожні 12 годин. Медіана тривалості терапії вориконазолом внутрішньовенно становила 10 днів (2–85 днів). Після внутрішньовенної терапії медіана тривалості перорального застосування вориконазолу становила 76 днів (2–232 дні).

Задовільна загальна відповідь (повне або часткове зникнення всіх асоційованих симптомів, ознак та рентгенографічних/бронхоскопічних змін, що були наявні до початку лікування) спостерігалася у 53 % пацієнтів, які застосовували вориконазол, порівняно з 31 % пацієнтів, які застосовували препарат порівняння. Виживаність пацієнтів за 84-денний період на тлі застосування вориконазолу була статистично значущо вищою, ніж на тлі застосування препарату порівняння, також було продемонстровано клінічно і статистично значущі переваги вориконазолу як щодо тривалості періоду до настання летального наслідку, так і щодо тривалості періоду до відміни препарату через його токсичність. Це дослідження підтвердило результати попереднього проспективного дослідження, в рамках якого було одержано позитивний результат застосування препарату пацієнтам із факторами ризику несприятливого прогнозу, включаючи реакцію «трансплантат проти хазяїна» і особливо – церебральні інфекції (зазвичай асоційовані зі 100 % летальністю). У цих дослідженнях препарат вивчали при лікуванні аспергільозу придаткових пазух носа, церебрального, легеневого та дисемінованого аспергільозу у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку і паренхіматозних органів, у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, злоякісними пухлинами та СНІДом.

Кандидемія у пацієнтів без нейтропенії. Ефективність вориконазолу порівняно зі схемою лікування амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу як терапії першої лінії кандидемії була продемонстрована у ході відкритого порівняльного дослідження. У дослідженні взяли участь 370 пацієнтів без нейтропенії (віком від 12 років) з документально підтвердженою кандидемією, з яких 248 одержували терапію вориконазолом. 9 пацієнтів групи застосування вориконазолу та 5 пацієнтів групи застосування амфотерицину В із подальшим призначенням флуконазолу також мали мікологічно підтверджені інфекції глибоких тканин.

Пацієнти з нирковою недостатністю не включалися у дослідження. Медіана тривалості лікування в обох досліджуваних групах становила 15 діб. За результатами первинного аналізу сприятливу відповідь на лікування згідно з оцінкою Комітету з контролю даних сліпого дослідження було визначено як зникнення/зменшення всіх клінічних ознак та симптомів інфекції разом з ерадикацією *Candida* з крові та інфікованих ділянок глибоких тканин через 12 тижнів після завершення терапії. Результат для пацієнтів, які не оцінювалися через 12 тижнів після завершення терапії, розглядався як несприятливий. За результатами цього аналізу сприятливий результат лікування спостерігався у 41 % пацієнтів в обох групах терапії.
У рамках вторинного аналізу, в якому були використані оцінки комітету з контролю даних дослідження на момент останньої точки часу, що може бути оцінена (завершення терапії або через 2, 6 чи 12 тижнів після завершення терапії), частота сприятливої відповіді на терапію вориконазолом і амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу становила 65 % і 71 % відповідно. Частота сприятливого результату лікування за оцінкою дослідників у кожній із цих точок часу, що можуть бути оціненими, наведена в таблиці 2.

Таблиця 2.

Точка часу	*Вориконазол (N = 248)*	*Амфотерицин В → флуконазол (N = 122)*
Завершення терапії	178 (72 %)	88 (72 %)
2 тижні після завершення терапії	125 (50 %)	62 (51 %)
6 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	55 (45 %)
12 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	51 (42 %)

Тяжкі рефрактерні інфекції, спричинені видами *Candida*. У клінічному дослідженні взяли участь 55 пацієнтів з тяжкими рефрактерними системними інфекціями, спричиненими видами *Candida* (включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивного кандидозу), у яких попередня протигрибкова терапія, зокрема флуконазолом, була неефективною. Сприятлива відповідь на лікування вориконазолом спостерігалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова відповідь). У пацієнтів, інфікованих резистентними до флуконазолу штамами, що не належали до виду *Candida albicans*, сприятливий результат лікування вориконазолом спостерігався у 3 із 3 пацієнтів, інфікованих *C. krusei* (у всіх – повна відповідь) і у 6 з 8 пацієнтів, інфікованих *C. glabrata* (у 5 – повна відповідь, у 1 – часткова відповідь). Дані щодо клінічної ефективності підтверджувалися обмеженими даними з визначення чутливості збудників до препарату.
Інфекції, спричинені різними видами *Scedosporium* та *Fusarium*. Була продемонстрована ефективність вориконазолу проти таких рідкісних патогенних грибків:
– види *Scedosporium*: сприятлива відповідь на терапію вориконазолом спостерігалася у 16 з 28 пацієнтів, інфікованих *S. apiospermum* (у 6 пацієнтів – повна відповідь, у 10 – часткова), та у 2 з 7 пацієнтів, інфікованих *S. prolificans* (у обох – часткова відповідь). Крім того, сприятлива відповідь спостерігалася у 1 з 3 пацієнтів, інфікованих більш ніж одним патогенним організмом, включаючи різні види *Scedosporium*;
– види *Fusarium*: у 7 з 17 пацієнтів терапія вориконазолом була успішною (3 повних, 4 часткових відповіді). У 3 із 7 пацієнтів спостерігалося інфекційне захворювання очей, у 1 – інфекційне захворювання придаткових пазух носа і 3 пацієнти мали дисеміноване інфекційне захворювання. Ще 4 пацієнти з фузаріозом були інфіковані декількома збудниками; у 2 із цих пацієнтів спостерігався сприятливий результат лікування.
У більшості пацієнтів, які застосовували вориконазол для лікування вказаних вище рідкісних інфекційних захворювань, спостерігалася непереносимість або резистентність до протигрибкових засобів, що застосовувалися раніше.
Первинна профілактика інвазивних грибкових інфекцій: ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Вориконазол порівнювали з ітраконазолом як засіб первинної профілактики у відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні у дорослих і підлітків, що є реципієнтами алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних

клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Успіх був визначений як можливість проводити профілактику досліджуваним препаратом протягом 100 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (безперервно протягом > 14 днів) і виживання без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції протягом 180 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. До модифікованої групи «вибірка пацієнтів, яким було призначено лікування» (ITT-група) увійшли 465 реципієнтів алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, з яких 45 % пацієнтів мали гострий мієлоїдний лейкоз. Кондиціонування було призначено 58 % усіх пацієнтів. Профілактика з використанням досліджуваного препарату розпочиналась відразу після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин: 224 пацієнти отримували вориконазол і 241 пацієнт отримував ітраконазол. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ITT-групі становила 96 днів для вориконазолу і 68 днів для ітраконазолу. Коефіцієнти ефективності та інші вторинні кінцеві точки представлені в таблиці нижче.

Кінцеві точки дослідження	*Вориконазол N = 224*	*Ітраконазол N = 241*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*	*Р-значення*
Ефективність на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Ефективність на день 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Тривалість профілактики досліджуваним препаратом щонайменше 100 днів	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Коефіцієнт виживання до дня 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (–6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	–0,7 % (–3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	–0,8 % (–2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції в період застосування досліджуваного препарату	0	3 (1,2 %)	–1,2 % (–2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Різниця у співвідношеннях, значення 95 % ДІ та Р-значення, отримані після поправки на рандомізацію.

Показники виникнення інвазивної грибкової інфекції до дня 180 і первинна кінцева точка дослідження, тобто «ефективність на день 180», для пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом і кондиціонуванням відповідно представлені в таблиці нижче.

Гострий мієлоїдний лейкоз.

Кінцева точка дослідження	*Вориконазол (N = 98)*	*Ітраконазол (N = 109)*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*
Виникнення інвазивної грибкової інфекції –	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	–0,8 % (–4,0 %, 2,4 %) **

день 180			
Ефективність на день 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Первинна кінцева точка дослідження.
** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.
*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Мієлоаблативний режим кондиціонування.

Кінцева точка дослідження	*Вориконазол (N=125)*	*Ітраконазол (N=143)*	*Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)*
Виникнення інвазивної грибкової інфекції – день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	–0,5 % (–3,7 %, 2,7 %) **
Ефективність на день 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Первинна кінцева точка дослідження.
** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.
*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Вторинна профілактика інвазивної грибкової інфекції: ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибковою інфекцією. Вориконазол досліджували як засіб вторинної профілактики у відкритому непорівняльному багатоцентровому дослідженні дорослих реципієнтів алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибковою інфекцією. Первинною кінцевою точкою була частота розвитку попередньо підтверджених або підозрюваних інвазивних грибкових інфекцій протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. В ІТТ-групу входило 40 пацієнтів з попередніми інвазивними грибковими інфекціями, в тому числі 31 з аспергільозом, 5 із кандидозом і 4 з іншими видами інвазивної грибкової інфекції. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ІТТ-групі становила 95,5 дня.
Попередньо підтверджені або підозрювані інвазивні грибкові інфекції виникли у 7,5 % (3/40) пацієнтів протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, включаючи один випадок кандидемії, один випадок сцедоспоріозу (обидва були рецидивами попередньої інвазивної грибкової інфекції) і один випадок зигомікозу. Коефіцієнт виживання на день 180 становив 80,0 % (32/40), а протягом 1 року склав 70,0 % (28/40).
Тривалість терапії. Під час клінічних досліджень 705 пацієнтів застосовували вориконазол довше 12 тижнів, а 164 пацієнти – довше 6 місяців.
Діти. 53 пацієнти дитячого віку від 2 до 18 років отримували лікування вориконазолом у двох проспективних, відкритих, непорівняльних, багатоцентрових клінічних дослідженнях. В одному дослідженні взяв участь 31 пацієнт із можливим, підтвердженим або вірогідним інвазивним аспергільозом, з яких у 14 пацієнтів був підтверджений або вірогідний інвазивний аспергільоз. Цих пацієнтів включили в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У другому дослідженні взяли участь 22 пацієнти з інвазивним кандидозом, зокрема кандидемією та кандидозом стравоходу, які потребували проведення основної чи резервної терапії. З цих пацієнтів 17 було включено в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У пацієнтів з інвазивним аспергільозом сукупна частота загальної відповіді через 6 тижнів становила 64,3 % (9 із 14); частота загальної відповіді в пацієнтів віком від 2 до 12 років становила 40 % (2 з 5), а в пацієнтів віком від 12 до 18 років – 77,8 % (7 із 9). У пацієнтів із кандидемією частота загальної відповіді на момент закінчення лікування становила 85,7 % (6 із 7), а у пацієнтів з кандидозом стравоходу – 70 % (7 із 10). Сукупна частота відповіді (у пацієнтів із кандидемією та кандидозом стравоходу разом) становила 88,9 % (8 із 9) у пацієнтів віком від 2 до 12 років та 62,5 % (5 із 8) у пацієнтів віком від 12 до 18 років.

Клінічні дослідження щодо визначення інтервалу QT_c. Для оцінки впливу дослідних засобів на інтервал QT_c здорових добровольців було проведене плацебоконтрольоване, рандомізоване перехресне дослідження із однократним застосуванням досліджуваного препарату. У ході дослідження застосовувалися 3 дози вориконазолу та кетоконазолу перорально. Скориговане відносно плацебо середнє максимальне подовження інтервалу QT_c порівняно з початковим рівнем становило 5,1, 4,8 та 8,2 мс після застосування 800, 1200 та 1600 мг вориконазолу відповідно та 7,0 мс після застосування 800 мг кетоконазолу. У жодного учасника дослідження подовження інтервалу QT_c не досягло $\geq$ 60 мс відносно вихідного рівня. Перевищення потенційно клінічно значущого порога 500 мс у жодного учасника дослідження не спостерігалося.

Фармакокінетика.

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

Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною завдяки його інтенсивному метаболізму. При підвищенні дози збільшення експозиції є вищим, ніж пропорційне. Підраховано, що при пероральному застосуванні збільшення дози препарату з 200 мг до 300 мг 2 рази на добу призводить до підвищення його експозиції (AUC_τ) в середньому в 2,5 раза. Пероральна навантажувальна доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає застосуванню дози 3 мг/кг внутрішньовенно. Пероральна навантажувальна доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) досягає експозиції, що відповідає застосуванню дози 4 мг/кг внутрішньовенно. При застосуванні навантажувальних доз вориконазолу перорально або внутрішньовенно його концентрації у плазмі крові, близькі до рівноважних, досягаються впродовж перших 24 годин терапії. Якщо режим навантажувальних доз не використовують, при багаторазовому застосуванні вориконазолу 2 рази на добу у більшості пацієнтів його кумуляція з досягненням рівноважної концентрації у плазмі крові відбувається на 6-ту добу.

Абсорбція. Вориконазол швидко та майже повністю абсорбується після перорального застосування з C_{max} через 1–2 години після застосування. Абсолютна біодоступність вориконазолу після його перорального застосування становить 96 %. При багаторазовому застосуванні вориконазолу з їжею з високим вмістом жирів рівні C_{max} та AUC_τ знижувалися на 34 % та 24 % відповідно. Зміна pH шлункового соку не впливає на абсорбцію вориконазолу.

Розподіл. Об'єм розподілу вориконазолу в рівноважному стані оцінюється на рівні 4,6 л/кг, що свідчить про його значний розподіл у тканини. Зв'язування вориконазолу з білками плазми крові оцінюється на рівні 58 %. Вориконазол був ідентифікований у кількостях, що можна виявити у всіх зразках спинномозкової рідини, взятих у 8 пацієнтів у рамках благодійно-дослідницької програми.

Метаболізм. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вориконазол метаболізується ізоферментами CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P450. Вориконазол характеризується високою варіабельністю фармакокінетики у різних осіб.

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15–20 % пацієнтам монголоїдної раси буде властивий повільний метаболізм цього препарату. Серед представників європеоїдної та негроїдної рас кількість осіб із повільним метаболізмом становить 3–5 %. Дослідження, проведені за участю здорових добровольців європеоїдної раси та японців, продемонстрували, що у «повільних метаболізаторів» вориконазолу експозиція препарату (AUC_τ) в середньому в 4 рази вища, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів» вориконазолу. Гетерозиготні «швидкі метаболізатори» вориконазолу мають в середньому в 2 рази вищу експозицію препарату, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів».

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

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

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

Тривалість періоду напіввиведення вориконазолу залежить від дози і становить приблизно 6 годин після перорального застосування дози 200 мг. Завдяки нелінійній фармакокінетиці період напіввиведення не використовується для оцінки кумуляції або елімінації вориконазолу.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.

Стать. У дослідженні багаторазового перорального застосування вориконазолу рівні C_{max} та AUC_τ у здорових молодих жінок були відповідно на 83 % та на 113 % вище, ніж у здорових молодих чоловіків (18–45 років). У цьому ж дослідженні не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей між цими показниками у здорових чоловіків і жінок літнього віку (≥ 65 років). У клінічній програмі не здійснювалася корекція дози залежно від статі учасників досліджень. Профілі безпеки та концентрації у плазмі крові препарату у жінок і чоловіків були аналогічними. Таким чином, необхідності корекції дози препарату залежно від статі немає.

Пацієнти літнього віку. У клінічному дослідженні багаторазового застосування препарату перорально рівні C_{max} та AUC_τ у здорових чоловіків літнього віку (≥ 65 років) були відповідно на 61 % та на 86 % вище, ніж у здорових молодих чоловіків (18–45 років). Не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей рівнів C_{max} та AUC_τ у здорових жінок літнього віку (≥ 65 років) і здорових молодих жінок (18–45 років).

У клінічних дослідженнях не здійснювалася корекція дози залежно від віку. Спостерігався взаємозв'язок між плазмовими концентраціями і віком. Профілі безпеки вориконазолу у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку були подібними, тому необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку відсутня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. Рекомендована доза препарату для перорального застосування дітям базується на фармакокінетичному аналізі даних, отриманих від 112 дітей віком 2–12 років зі зниженим імунітетом та 26 дітей віком 12–17 років зі зниженим імунітетом. Застосування багаторазових доз 3, 4, 6, 7 та 8 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно та багаторазових доз 4 мг/кг, 6 мг/кг та 200 мг 2 рази на добу перорально (порошок для приготування суспензії для перорального застосування) оцінювалося під час 3 фармакокінетичних досліджень за участю дітей. Навантажувальні дози 6 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно у перший день з наступними дозами 4 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно та 300 мг 2 рази на добу перорально (таблетки) оцінювалися під час одного фармакокінетичного дослідження за участю дітей. У цієї категорії пацієнтів спостерігалася більш виражена індивідуальна варіабельність порівняно з дорослими.

Порівняння фармакокінетичних параметрів дітей і дорослих показало, що очікувана загальна експозиція (AUCτ) у дітей після введення навантажувальної дози 9 мг/кг внутрішньовенно була порівнянна з AUC_τ у дорослих після застосування навантажувальної дози 6 мг/кг внутрішньовенно. AUC_τ у дітей після застосування підтримувальних доз 4 та 8 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно була порівнянна з AUC_τ у дорослих після застосування 3 та 4 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно. AUC_τ у дітей після застосування підтримувальної дози 9 мг/кг (максимум 350 мг) 2 рази на добу перорально була порівнянна з AUC_τ у дорослих після застосування 200 мг 2 рази на добу перорально. Експозиція вориконазолу після застосування дози 8 мг/кг внутрішньовенно буде в 2 рази вищою, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Вища, ніж для дорослих, підтримувальна доза для внутрішньовенного застосування дітям відображає більшу здатність до елімінації у зв'язку з більшою масою печінки відносно маси

тіла. При пероральному застосуванні біодоступність препарату може бути знижена у дітей із мальабсорбцією та дуже низькою відносно віку масою тіла. У таких випадках рекомендується застосовувати вориконазол внутрішньовенно.
Експозиція вориконазолу у більшості дітей старшого віку була порівнянною з такою у дорослих при однаковому режимі дозування. Однак у деяких дітей старшого віку з низькою масою тіла спостерігалася нижча експозиція вориконазолу порівняно з такою у дорослих. Схоже, що у таких пацієнтів метаболізм вориконазолу подібний до такого у дітей, а не у дорослих. З огляду на фармакокінетичний аналіз популяції діти віком 12–14 років з масою тіла менше 50 кг мають отримувати дози для дітей (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Порушення функції нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня (рівень креатиніну у сироватці крові < 2,5 мг/дл) відбувається накопичення натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).
Порушення функції печінки. Після разового перорального застосування препарату (200 мг) у пацієнтів із легким або помірним цирозом печінки (клас А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) рівень AUC був на 233 % вищим порівняно з таким у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Порушення функції печінки не впливає на зв'язування вориконазолу з білками крові.
У ході клінічного дослідження багаторазового застосування препарату перорально рівень AUC_τ був подібним у пацієнтів з помірним цирозом печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю), які застосовували підтримувальну дозу 100 мг 2 рази на добу, та у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які застосовували по 200 мг препарату 2 рази на добу. Дані щодо фармакокінетики препарату у пацієнтів із тяжким цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.
Показання.
Вориконазол застосовувати для профілактики інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з високим ризиком такого ускладнення.
Вориконазол застосовувати дорослим і дітям для лікування:
– інвазивного аспергільозу;
– кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;
– тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу;
– тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*.
Пацієнтам із прогресуючими інфекціями та інфекціями, що потенційно загрожують життю, Вориконазол слід застосовувати як стартову терапію.

Протипоказання.
Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
Взаємодіючі препарати, перелічені в цьому розділі та розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», є орієнтовними і не вважаються вичерпним переліком усіх можливих препаратів, які можуть бути протипоказані.
Одночасне застосування вориконазолу протипоказане з лікарськими засобами, метаболізм яких значною мірою залежить від CYP3A4, і підвищені концентрації яких у плазмі крові пов'язані з серйозними та/або небезпечними для життя реакціями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- терфенадин;
- астемізол;
- цизаприд;
- пімозид;
- луразидон;

- хінідин;
- івабрадин;
- алкалоїди ріжків (наприклад, ерготамін, дигідроерготамін);
- сіролімус;
- налоксегол;
- толваптан;
- фінеренон;
- еплеренон;
- воклоспорин;
- венетоклакс: одночасне застосування протипоказане на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу.

Одночасне застосування вориконазолу протипоказане з лікарськими засобами, що індукують CYP3A4 та значно знижують його концентрацію у плазмі крові:

- Одночасне застосування з рифампіцином, карбамазепіном, барбітуратами тривалої дії, наприклад, з фенобарбіталом та звіробоєм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Ефавіренз:
  Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг на добу або вище протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Інформацію щодо одночасного застосування вориконазолу та нижчих доз ефавірензу див. у розділі «Особливості застосування»).
- Ритонавір:
  Одночасне застосування з високими дозами ритонавіру (400 мг або вище 2 рази на добу) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Інформацію щодо одночасного застосування з нижчими дозами ритонавіру див. у розділі «Особливості застосування».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вориконазол пригнічує активність та метаболізується ізоферментами цитохрому P450: CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів здатні відповідно підвищувати або знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, які метаболізуються цими ізоферментами цитохрому P450, зокрема це стосується речовин, які метаболізуються CYP3A4, оскільки вориконазол є сильним інгібітором CYP3A4, хоча збільшення AUC залежить від субстрату (див. таблицю нижче).

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

Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що пролонгують інтервал QT_c. У випадках, коли вориконазол також має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, що метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістамінні засоби, хінідин, цизаприд, пімозид та івабрадин), їх одночасне застосування протипоказано.

Інформацію щодо взаємодії вориконазолу й інших лікарських засобів наведено у таблиці 3. Направлення стрілок для кожного параметра фармакокінетики базується на довірчому інтервалі 90 % геометричного середнього співвідношення.

Символи та скорочення, використані в таблиці, та їх значення:

↔ — знаходиться у межах 80–125 %;

↑ — вище 80–125 %;
↓ — нижче 80–125 %;
* — двобічні взаємодії;
AUC_τ — площа під кривою над дозовим інтервалом;
AUC_t — площа під кривою від часу «0» до часу із показником, що визначається;
$AUC_{0-\infty}$ — площа під кривою від часу «0» до нескінченності;
н/з — не застосовно.
Взаємодії в таблиці наведено у такому порядку: одночасне застосування протипоказано, одночасне застосування вимагає підбору дози і ретельного клінічного та біологічного спостереження, одночасне застосування не має значущих фармакокінетичних взаємодій, але може викликати клінічну зацікавленість у даній терапевтичній галузі.
Взаємодіючі препарати, перелічені в цьому розділі та розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», є орієнтовними і не вважаються вичерпним переліком усіх можливих препаратів, які можуть бути протипоказані.

Таблиця 3.

Лікарський засіб (механізм взаємодії)	*Взаємодія Середнє геометричне змін, %*	*Рекомендації щодо одночасного застосування*
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин, терфенадин та івабрадин (CYP3A4-субстрати)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, передбачається, що підвищення концентрацій цих речовин у плазмі крові може призводити до подовження інтервалу QT_c та рідко – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует»	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Карбамазепін та барбітурати тривалої дії, наприклад фенобарбітал, мефобарбітал (потужні індуктори CYP450)	Незважаючи на відсутність відповідних досліджень, вірогідно, що карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть значно знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Ефавіренз (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4) 400 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом у дозі 200 мг 2 рази на добу* 300 мг 1 раз на добу одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу*	C_{max} ефавірензу ↑ 38 % AUC_τ ефавірензу ↑ 44 % C_{max} вориконазолу ↓ 61 % AUC_τ вориконазолу ↓ 77 % Порівняно з 600 мг ефавірензу 1 раз на добу: C_{max} ефавірензу ↔ AUC_τ ефавірензу ↑ 17 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 23 % AUC_τ вориконазолу ↓ 7 %	Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг 1 раз на добу чи вище **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання») При одночасному застосуванні вориконазолу й ефавірензу підтримувальну дозу вориконазолу слід збільшити до 400 мг 2 рази на добу, а дозу ефавірензу слід зменшити до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід повернутися до початкової дози ефавірензу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»)
Алкалоїди ріжків, наприклад ерготамін та	Хоча відповідні дослідження не проводилися, передбачається, що	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)

дигідроерготамін (субстрати CYP3A4)	вориконазол може підвищувати концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові і призводити до розвитку ерготизму	
Луразидон (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводилися, передбачається, що вориконазол може підвищувати концентрації луразидону	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Налоксегол (субстрат CYP3A4)	Хоча дослідження не проводили, імовірно, що, вориконазол може спричинити значне підвищення концентрації налоксеголу в плазмі	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Рифабутин (потужний індуктор CYP450) 300 мг 1 раз на добу 300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 350 мг 2 рази на добу*) 300 мг 1 раз на добу (одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу*)	C_{max} вориконазолу ↓ 69 % AUC_τ вориконазолу ↓ 78 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↓ 4 % AUC_τ вориконазолу ↓ 32 % C_{max} рифабутину ↑ 195 % AUC_τ рифабутину ↑ 331 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 104 % AUC_τ вориконазолу ↑ 87 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу і рифабутину, якщо тільки користь не переважає ризик. Підтримувальна доза вориконазолу може бути підвищена до 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 350 мг перорально 2 рази на добу (від 100 мг до 200 мг перорально 2 рази на добу для пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При одночасному застосуванні рифабутину і вориконазолу рекомендовано проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов'язаних із рифабутином (таких як увеїт)
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) (потужний індуктор CYP450)	C_{max} вориконазолу ↓ 93 % AUC_τ вориконазолу ↓ 96 %	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Ритонавір (інгібітор протеаз) (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4) Високі дози (400 мг 2 рази на добу) Низькі дози (100 мг 2 рази на добу)*	C_{max} та AUC_τ ритонавіру ↔ C_{max} вориконазолу ↓ 66 % AUC_τ вориконазолу ↓ 82 % C_{max} ритонавіру ↓ 25 % AUC_τ ритонавіру ↓ 13 % C_{max} вориконазолу ↓ 24 % AUC_τ вориконазолу ↓ 39 %	Одночасне застосування вориконазолу і високих доз ритонавіру (400 мг та вище 2 рази на добу) **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»). Одночасного застосування вориконазолу і низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу) слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик
Препарати звіробою (індуктор CYP450;	У незалежному опублікованому дослідженні	**Протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)

індуктор Р-глікопротеїну) 300 мг тричі на добу (одночасне застосування із 400 мг вориконазолу разово)	$AUC_{0-\infty}$ вориконазолу ↓ 59 %	
Толваптан (субстрат CYP3A)	Хоча дослідження не проводили, вориконазол, імовірно, суттєво підвищує концентрації толваптану в плазмі	Якщо не можна уникнути одночасного застосування вориконазолу і толватану, рекомендується зменшити дозу толваптану. Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Венетоклакс (субстрат CYP3A)	Хоча дослідження не проводили, вориконазол, імовірно, суттєво підвищує концентрації венетоклаксу в плазмі	Одночасне застосування вориконазолу **протипоказане** на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно зменшувати дозу венетоклаксу, як зазначено в інструкції для медичного застосування венитиклаксу, під час стабільного щоденного дозування. Рекомендується ретельний моніторинг ознак токсичності
Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4), 200 мг 1 раз на добу	C_{max} вориконазолу ↑ 57 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 79 % C_{max} флуконазолу — н/з AUC_{τ} флуконазолу — н/з	Не встановлено, яке зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу і флуконазолу необхідне для уникнення цього ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендується проводити моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із вориконазолом
Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450) 300 мг 1 раз на добу	C_{max} вориконазолу ↓ 49 % AUC_{τ} вориконазолу ↓ 69 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу і фенітоїну, якщо тільки користь не переважає ризик. При одночасному застосуванні фенітоїну і вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну в плазмі крові
300 мг 1 раз на добу (одночасно з 400 мг вориконазолу 2 рази на добу)*	C_{max} фенітоїну ↑ 67 % AUC_{τ} фенітоїну ↑ 81 % Порівняно із 200 мг вориконазолу 2 рази на добу: C_{max} вориконазолу ↑ 34 %	Фенітоїн можна застосовувати одночасно з вориконазолом за умови підвищення підтримувальної дози вориконазолу до 5 мг/кг

	AUC_τ вориконазолу ↑ 39 %	внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 400 мг перорально 2 рази на добу (зі 100 мг до 200 мг на добу перорально 2 рази на добу пацієнтам із масою тіла нижче 40 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)
Летермовір (індуктор CYP2C9 і CYP2C19)	C_{max} вориконазолу ↓ 39% AUC_{0-12} вориконазолу ↓ 44% C_{12} вориконазолу ↓ 51%	Якщо одночасного застосування вориконазолу з летермовіром уникнути неможливо, необхідний моніторинг ефективності вориконазолу
Гласдегіб (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводили, вориконазол, ймовірно, може спричинити підвищення концентрації гласдегібу в плазмі крові та збільшити ризик пролонгації QTc	Якщо одночасного застосування не уникнути, рекомендується частий ЕКГ-моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»)
Інгібітори тирозинкінази (такі як акситиніб, босутиніб, кабозантиніб, церитиніб, кобіметиніб, дабрафеніб, дазатиніб, нілотиніб, сунітиніб, ібрутиніб, рибоцикліб) (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводили, передбачається, що вориконазол може спричинити підвищення концентрації інгібіторів тирозинкінази, які метаболізуються CYP3A4, в плазмі крові	Якщо одночасного застосування не уникнути, рекомендується зниження дози інгібіторів тирозинкінази (див. розділ «Особливості застосування»)
Антикоагулянти Варфарин (субстрат CYP2C9) (разова доза 30 мг варфарину одночасно з 300 мг вориконазолу 2 рази на добу) Інші пероральні кумарини, такі як фенпрокумон, аценокумарол (субстрати CYP2C9 та CYP3A4)	Максимально протромбіновий час збільшувався приблизно вдвічі Хоча відповідні дослідження не проводили, передбачається, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації кумаринів і таким чином спричинити подовження протромбінового часу	Рекомендується ретельно контролювати протромбіновий час та інші відповідні показники згортання крові, а також відповідно коригувати дози антикоагулянтів
Івакафтор (субстрат CYP3A4)	Хоча дослідження не проводили, імовірно, що вориконазол може підвищувати концентрації івакафтору в плазмі, збільшуючи ризик побічних реакцій	Рекомендовано зниження дози івакафтору
Бензодіазепіни (субстрати CYP3A4) Мідазолам (разова доза 0,05 мг/кг внутрішньовенно) (разова доза 7,5 мг	У незалежному опублікованому дослідженні: $AUC_{0-\infty}$ мідазоламу ↑ у 3,7 раза У незалежному опублікованому	Слід розглянути можливість зниження дози бензодіазепінів

перорально)	дослідженні: C_{max} мідазоламу ↑ у 3,8 раза $AUC_{0-\infty}$ мідазоламу ↑ у 10,3 раза	
Інші бензодіазепіни (такі як триазолам, алпразолам)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, імовірно, що вориконазол може підвищувати плазмові концентрації бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A4, та призводити до подовження седативного ефекту	
Імуносупресанти (субстрати CYP3A4)		
Сиролімус (разова доза 2 мг)	У незалежному опублікованому дослідженні: C_{max} сиролімусу ↑ у 6,6 раза $AUC_{0-\infty}$ сиролімусу ↑ в 11 разів	Одночасне застосування **протипоказано** (див. розділ «Протипоказання»)
Еверолімус (також субстрат р-глікопротеїну)	Хоча відповідні дослідження не проводили, передбачається, що вориконазол може спричинити значне підвищення плазмової концентрації еверолімусу	Одночасне застосування еверолімусу та вориконазолу не рекомендується, оскільки вориконазол може спричиняти значне підвищення концентрації еверолімусу (див. розділ «Особливості застосування»)
Циклоспорин (при застосуванні реципієнтам, які знаходяться у стабільному стані після трансплантації нирок і постійно застосовують циклоспорин)	C_{max} циклоспорину ↑ 13 % AUC_{τ} циклоспорину ↑ 70 %	На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують циклоспорин, рекомендується зниження дози циклоспорину в 2 рази та ретельне спостереження за його рівнем. Підвищений рівень циклоспорину асоціюється з нефротоксичними ефектами. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень циклоспорину і, якщо необхідно, підвищити його дозу
Такролімус (разова доза 0,1 мг/кг)	C_{max} такролімусу ↑ 117 % AUC_{t} такролімусу ↑ 221 %	На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують такролімус, рекомендується зниження дози такролімусу до третини від початкової дози та ретельний моніторинг рівня такролімусу. Підвищений рівень

		такролімусу асоціювався із нефротоксичними ефектами. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень такролімусу і, якщо необхідно, підвищити його дозу.
Воклоспорин	Хоча відповідні дослідження не проводили, ймовірно, що вориконазол може спричинити значне підвищення плазмової концентрації воклоспорину	**Протипоказаний** (див. розділ «Протипоказання»)
Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4) Оксикодон (10 мг разово)	У незалежному опублікованому дослідженні: C_{max} оксикодону ↑ у 1,7 раза $AUC_{0-\infty}$ оксикодону ↑ у 3,6 раза	Слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Рекомендується ретельний моніторинг побічних реакцій, асоційованих з опіатами
Метадон (субстрат CYP3A4) (32–100 мг 1 раз на добу)	C_{max} R-метадону (активного) ↑ 31 % AUC_{τ} R-метадону (активного) ↑ 47 % C_{max} S-метадону ↑ 65 % AUC_{τ} S-метадону↑ 103 %	Рекомендується постійний нагляд щодо розвитку побічних реакцій та токсичних ефектів, асоційованих із підвищеними плазмовими концентраціями метадону, включаючи подовження інтервалу QT. Може бути необхідним зниження дози метадону
Нестероїдні селективні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МР)		
Фінеренон (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводили, ймовірно, що вориконазол може значно підвищувати плазмову концентрацію фінеренону	**Протипоказаний** (див. розділ «Протипоказання»)
Еплеренон (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні дослідження не проводили, ймовірно, що вориконазол може значно підвищувати плазмову концентрацію еплеренону	**Протипоказаний** (див. розділ «Протипоказання»)
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (субстрати CYP2C9)		Рекомендується ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, пов'язаних із НПЗП. Може бути необхідно знизити дози НПЗП
Ібупрофен (400 мг разово)	C_{max} S-ібупрофену ↑ 20 % $AUC_{0-\infty}$ S-ібупрофену ↑ 100 %	

Диклофенак (50 мг разово)	C_{max} диклофенаку ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенаку ↑ 78 %	
Омепразол (інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 та CYP3A4) 40 мг 1 раз на добу*	C_{max} омепразолу ↑ 116 % AUC_{τ} омепразолу ↑ 280 % C_{max} вориконазолу ↑ 15 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 41 % Метаболізм інших інгібіторів протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, також може пригнічуватися вориконазолом, що може призвести до підвищення їх концентрацій у плазмі крові	Корекція дози вориконазолу не рекомендується. На початку терапії вориконазолом пацієнтам, які вже застосовують омепразол (40 мг або вище), рекомендується зниження дози омепразолу вдвічі
Пероральні контрацептиви (субстрати CYP3A4, інгібітори CYP2C19) Норетистерон/ етинілестрадіол (1 мг / 0,035 мг 1 раз на добу)	C_{max} етинілестрадіолу ↑ 36 % AUC_{τ} етинілестрадіолу ↑ 61 % C_{max} норетистерону ↑ 15 % AUC_{τ} норетистерону ↑ 53 % C_{max} вориконазолу ↑ 14 % AUC_{τ} вориконазолу ↑ 46 %	Рекомендується ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням пероральних контрацептивів і вориконазолу
Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4) Альфентаніл (20 мкг/кг разово, одночасно з налоксоном) Фентаніл (5 мкг/кг разово)	У незалежному опублікованому дослідженні: $AUC_{0-\infty}$ альфентанілу ↑ у 6 разів У незалежному опублікованому дослідженні: $AUC_{0-\infty}$ фентанілу ↑ в 1,34 раза	Слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших структурно подібних до альфентанілу опіатів короткої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Рекомендується тривалий ретельний моніторинг щодо пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів
Статини, наприклад ловастатин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, вориконазол, ймовірно, здатний підвищувати плазмові рівні статинів, які метаболізуються CYP3A4, що може призводити до рабдоміолізу	Рекомендується розглянути можливість зниження дози статинів
Похідні сульфонілсечовини, наприклад толбутамід, гліпізид, глібурид (субстрати CYP2C9)	Хоча відповідні дослідження не проводили, передбачається, що вориконазол може підвищувати рівень похідних сульфонілсечовини у плазмі крові і, таким чином, спричиняти гіпоглікемію	Необхідний ретельний моніторинг рівня глюкози в крові. Рекомендується розглянути доцільність зниження дози похідних сульфонілсечовини
Алкалоїди барвінку, наприклад вінкристин та вінбластин (субстрати CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, відомо, що вориконазол може підвищувати рівень алкалоїдів	Рекомендується розглянути доцільність зниження дози алкалоїдів барвінку

	барвінку у плазмі крові та призводити до розвитку нейротоксичних ефектів	
Інші інгібітори ВІЛ-протеази, наприклад саквінавір, ампренавір та нелфінавір* (субстрати та інгібітори CYP3A4)	Клінічні дослідження не проводилися. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази і метаболізм вориконазолу може пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази	Рекомендується уважно спостерігати за пацієнтами щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також розглянути доцільність корекції дози
Інші ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), наприклад делавірдин, невірапін (субстрати та інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450)	Клінічні дослідження не проводили. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що метаболізм вориконазолу може пригнічуватися ННІЗТ, а вориконазол може пригнічувати метаболізм ННІЗТ. За результатами досліджень впливу ефавірензу на вориконазол можна припустити, що метаболізм вориконазолу може бути індукований ННІЗТ	Рекомендується уважно спостерігати за пацієнтами щодо будь-яких проявів токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також розглянути можливість корекції дози
Третиноїн (субстрат CYP3A4)	Хоча відповідні клінічні дослідження не проводили, передбачається, що вориконазол може підвищувати рівень тренитоїну у плазмі крові та збільшувати ризик побічних реакцій (ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, гіперкальціємія)	Рекомендується розглянути доцільність зниження дози третиноїну під час прийому вориконазолу та після його відміни
Циметидин (неспецифічний інгібітор CYP450 та підвищує pH шлункового соку) (400 мг 2 рази на добу)	C_{max} вориконазолу ↑ 18 % AUC_τ вориконазолу ↑ 23 %	Не вимагає корекції дози
Дигоксин (субстрат Р-глікопротеїну) (0,25 мг 1 раз на добу)	C_{max} дигоксину ↔ AUC_τ дигоксину ↔	Не вимагає корекції дози
Індинавір (інгібітор та субстрат CYP3A4) (800 мг 3 рази на добу)	C_{max} вориконазолу ↔ AUC_τ вориконазолу ↔ C_{max} індинавіру ↔ AUC_τ індинавіру ↔	Не вимагає корекції дози
Антибіотики групи макролідів Еритроміцин (інгібітор CYP3A4) (1 г 2 рази на добу) Азитроміцин (500 мг 1 раз на добу)	C_{max} і AUC_τ вориконазолу ↔ C_{max} і AUC_τ вориконазолу ↔ Дія вориконазолу на еритроміцин	Не вимагає корекції дози

	чи азитроміцин невідома	
Мікофенолова кислота (субстрат УДФ-глюкуронілтрансферази) (1 г однократно)	C_{max} та AUC_t мікофенолової кислоти ↔	Не вимагає корекції дози
Кортикостероїди Преднізолон (субстрат CYP3A4) (60 мг однократно)	C_{max} преднізону ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднізону ↑34 %	Не вимагає корекції дози. За станом пацієнтів, які проходять довготривале лікування вориконазолом і кортикостероїдами (у тому числі інгаляційними, наприклад будесонідом та інтраназальними кортикостероїдами), слід уважно спостерігати щодо дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування вориконазолом, так і після його завершення (див. розділ «Особливості застосування»)
Ранітидин (підвищує pH шлункового соку) (150 мг 2 рази на добу)	C_{max} та AUC_τ вориконазолу ↔	Не вимагає корекції дози
Флуклоксацилін [Індуктор CYP450]	Повідомлялося про значне зниження концентрації вориконазолу в плазмі крові.	Якщо одночасне застосування вориконазолу з флуклоксациліном не можна виключити, слід проводити моніторинг на предмет потенційної втрати ефективності вориконазолу (наприклад, за допомогою терапевтичного моніторингу); може знадобитися збільшення дози вориконазолу.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів (див. розділ «Побічні реакції»).

Тривалість застосування. Вориконазол не слід застосовувати внутрішньовенно довше ніж 6 місяців.

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

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

Слід здійснювати моніторинг таких електролітних порушень, як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, і, якщо необхідно, проводити їх корекцію перед початком застосування

вориконазолу та впродовж лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). З участю здорових добровольців було проведено дослідження впливу на інтервал QT_c однократного застосування вориконазолу в дозах, що майже у 4 рази перевищували звичайну добову дозу. У жодного учасника дослідження цей інтервал не перевищував потенційно клінічно значущого порога 500 мс (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Реакції, пов'язані із введенням препарату шляхом інфузії. При введенні препарату шляхом інфузії спостерігалися реакції, що пов'язують із цим шляхом введення, головним чином припливи та нудота. Залежно від тяжкості симптомів слід розглянути можливість припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатотоксичність. У ході клінічних досліджень при застосуванні вориконазолу спостерігалися серйозні реакції з боку печінки (включаючи клінічно виражений гепатит, холестаз та фульмінантну печінкову недостатність, у тому числі з летальним наслідком). Реакції з боку печінки спостерігалися у першу чергу у пацієнтів із тяжкими супутніми захворюваннями (особливо при злоякісних захворюваннях крові). Транзиторні реакції з боку печінки, включаючи гепатит та жовтяницю, спостерігалися у пацієнтів за відсутності інших ідентифікованих факторів ризику. Порушення функції печінки були оборотними і зазвичай зникали після відміни терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Моніторинг функцій печінки. Пацієнтів, які застосовують Вориконазол, слід регулярно оглядати щодо гепатотоксичності. Спостереження за пацієнтами повинно включати лабораторну оцінку функцій печінки (зокрема рівнів аспартаттрансамінази [АСТ] та аланінтрансамінази [АЛТ]) на початку застосування лікарського засобу Вориконазол і щонайменше 1 раз на тиждень протягом першого місяця лікування. Тривалість лікування має бути настільки короткою, наскільки це можливо, однак, якщо з огляду на оцінку співвідношення ризик/користь лікування продовжується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), частота моніторингу може бути зменшеною до 1 разу на місяць за умови відсутності змін у результатах печінкових проб.

Якщо результати печінкових проб демонструють значуще підвищення, застосування лікарського засобу Вориконазол слід припинити, за винятком випадків, коли результати медичної оцінки співвідношення ризик/користь обґрунтовують продовження застосування препарату.

Контроль функції печінки необхідно проводити як у дітей, так і у дорослих.

Серйозні побічні реакції з боку шкіри.

Фототоксичність. Застосування лікарського засобу Вориконазол додатково пов'язували з появою таких реакцій фототоксичності, як веснянки, лентиго, актинічний кератоз та псевдопорфірія. Усім пацієнтам, включаючи дітей, під час застосування лікарського засобу Вориконазол рекомендується уникати впливу прямих сонячних променів, носити захисний одяг та користуватися сонцезахисним засобом з високим фактором захисту (SPF).

Плоскоклітинна карцинома шкіри. Серед пацієнтів, у яких було зафіксовано плоскоклітинну карциному шкіри (включаючи плоскоклітинну карциному шкіри *in situ* або хворобу Боуена), були пацієнти, які раніше мали прояви реакцій фототоксичності. У разі появи реакцій фототоксичності необхідно провести міждисциплінарні консультації лікарів, припинити застосування лікарського засобу Вориконазол, а також розглянути можливість застосування інших протигрибкових засобів і направити пацієнта до дерматолога. Якщо лікування препаратом Вориконазол продовжується, лікар-дерматолог має систематично та регулярно оглядати пацієнта з метою раннього виявлення і лікування можливих передракових уражень. У разі виявлення передракових уражень шкіри або плоскоклітинної карциноми застосування лікарського засобу Вориконазол необхідно припинити (див. розділ «Довготривале лікування» нижче).

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри. При застосуванні вориконазолу повідомлялося про випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), що можуть бути небезпечними для життя або летальними. За станом пацієнтів з проявами висипу необхідно ретельно спостерігати і припинити застосування лікарського засобу Вориконазол у разі наявності ознак прогресу захворювання.

Порушення з боку надниркових залоз

Відомо про випадки оборотної недостатності надниркових залоз у пацієнтів, які отримували азоли, включаючи вориконазол. Повідомлялося про недостатність надниркових залоз у пацієнтів, які отримували азоли одночасно з кортикостероїдами або без них. У пацієнтів, які отримують азоли без кортикостероїдів, недостатність надниркових залоз пов'язана з прямим пригніченням стероїдогенезу азолами. У пацієнтів, які приймали кортикостероїди, вориконазол, пов'язаний з інгібуванням метаболізму CYP3A4, може призвести до надлишку кортикостероїдів та пригнічення надниркових залоз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Також повідомлялося про синдром Кушинга з подальшою недостатністю надниркових залоз або без неї у пацієнтів, які отримували вориконазол одночасно з кортикостероїдами.

Стан пацієнтів, які проходять довготривале лікування вориконазолом і кортикостероїдами (у тому числі інгаляційними, наприклад будесонідом та інтраназальними кортикостероїдами), слід ретельно контролювати щодо дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування вориконазолом, так і після його завершення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них з'являться ознаки і симптоми синдрому Кушинга або недостатності надниркових залоз.

Довготривале лікування. Довготривале застосування препарату (з метою лікування або профілактики) протягом більше ніж 180 днів (6 місяців) потребує ретельної оцінки співвідношення користі і ризиків. Крім того, лікарям слід розглянути можливість зменшення дози лікарського засобу Вориконазол (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

Були повідомлення про випадки плоскоклітинної карциноми шкіри (включаючи плоскоклітинну карциному шкіри *in situ* або хворобу Боуена), пов'язані з довготривалим застосуванням лікарського засобу Вориконазол.

У пацієнтів, які перенесли операції з трансплантації, спостерігався неінфекційний періостит з підвищеними рівнями фтору і лужної фосфатази. Якщо у пацієнта розвивається скелетний біль, а рентгенологічні ознаки вказують на наявність періоститу, слід провести міждисциплінарні консультації лікарів та розглянути необхідність припинення застосування лікарського засобу Вориконазол.

Побічні реакції з боку органів зору. Повідомлялося про тривалі побічні реакції з боку органів зору, включаючи нечіткість зору, неврит зорового нерва і набряк диска зорового нерва (див. розділ «Побічні реакції»).

Побічні реакції з боку нирок. Повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності при застосуванні вориконазолу пацієнтам з тяжкими захворюваннями. У пацієнтів, які застосовують вориконазол, можливе зниження функції нирок при одночасному застосуванні з нефротоксичними лікарськими засобами та/або при супутніх станах (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

Діти. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вориконазол дітям віком до 2 років не встановлені (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). Вориконазол рекомендовано застосовувати дітям віком від 2 років. У дітей підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалося частіше (див. розділ «Побічні реакції»). Як дорослим, так і дітям необхідний моніторинг функції печінки. У пацієнтів віком 2–12 років пероральна біодоступність препарату може бути обмеженою у зв'язку з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла. Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати препарат внутрішньовенно.

Серйозні побічні реакції з боку шкіри (включаючи плоскоклітинну карциному шкіри). У дітей частота виникнення реакцій фототоксичності є вищою. Якщо у пацієнтів цієї групи спостерігається прогресування уражень в бік плоскоклітинної карциноми шкіри, необхідно вжити посилених заходів для захисту від сонячних променів. Дітям, що мають ознаки фотостаріння, наприклад веснянки або лентиго, рекомендується спостереження лікаря-дерматолога та уникнення впливу сонячних променів навіть після припинення застосування препарату.

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

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450). При одночасному застосуванні фенітоїну і вориконазолу рекомендовано проводити ретельний контроль рівня фенітоїну у плазмі крові. Одночасного застосування вориконазолу і фенітоїну слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефавіренз (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні вориконазолу й ефавірензу дозу вориконазолу слід підвищити до 400 мг кожні 12 годин, а дозу ефавірензу – зменшити до 300 мг кожні 24 години (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гласдегіб (субстрат CYP3A4). Передбачається, що одночасне застосування вориконазолу і гласдегібу спричиняє підвищення концентрації глаздегібу в плазмі крові та збільшує ризик пролонгації QTc (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасного застосування не уникнути, рекомендується частий ЕКГ-моніторинг.

Інгібітори тирозинкінази (субстрат CYP3A4). Передбачається, що одночасне застосування вориконазолу з інгібіторами тирозинкінази, що метаболізуються CYP3A4, спричиняє підвищення концентрації інгібіторів тирозинкінази в плазмі крові та ризик побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не уникнути, рекомендується зниження дози інгібітора тирозинкінази і ретельний клінічний моніторинг (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рифабутин (потужний індуктор CYP450). При одночасному застосуванні вориконазолу і рифабутину необхідний ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням рифабутину (таких як увеїт). Одночасного застосування вориконазолу і рифабутину слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризик (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ритонавір (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4). Слід уникати одночасного застосування вориконазолу і низьких доз ритонавіру (100 мг 2 рази на добу), якщо тільки користь для пацієнта від застосування вориконазолу не переважає ризик (див. розділ «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат р-глікопротеїну). Одночасне застосування еверолімусу і вориконазолу не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол спричиняє значне підвищення концентрації еверолімусу. На цей час інформації щодо дозового режиму недостатньо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Налоксегол (субстрат CYP3A4). Одночасне застосування вориконазолу і налоксеголу не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол значно підвищує концентрації налоксеголу. На цей час недостатньо даних для надання чітких вказівок щодо дозування налоксеголу в такій ситуації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метадон (субстрат CYP3A4). При одночасному застосуванні метадону і вориконазолу рекомендовано ретельно спостерігати за пацієнтом щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, які може спричинити метадон (включаючи подовження інтервалу QT_c), оскільки

рівні метадону підвищуються при одночасному застосуванні вориконазолу. Може виникнути необхідність у зниженні дози метадону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів короткої дії і вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, що подібні за структурою до альфентанілу і метаболізуються CYP3A4 (таких як суфентаніл) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Може бути необхідним ретельний моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів (включаючи довшу тривалість моніторингу дихальних функцій), враховуючи те, що при одночасному застосуванні з вориконазолом період напіввиведення альфентанілу подовжується в 4 рази і, відповідно до опублікованих даних одного дослідження, одночасне застосування фентанілу і вориконазолу призводило до підвищення середнього рівня $AUC_{0-\infty}$ фентанілу.

Опіати тривалої дії (субстрати CYP3A4). При одночасному застосуванні опіатів тривалої дії і вориконазолу слід розглянути можливість зниження дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Може бути необхідним ретельний моніторинг побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4). Одночасне пероральне застосування вориконазолу і флуконазолу призводить до значущого підвищення значень C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу у здорових добровольців. Невідомо, яке зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу і флуконазолу забезпечило б уникнення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу безпосередньо після флуконазолу рекомендований моніторинг побічних реакцій, асоційованих із вориконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Натрій. Кожен флакон лікарського засобу Вориконазол містить 221 мг натрію, що еквівалентно 11 % рекомендованого ВООЗ максимального споживання натрію – 2 г на добу для дорослих. Це слід враховувати при застосуванні препарату пацієнтам, яким необхідно контролювати споживання натрію.

Циклодекстрини. Порошок для розчину для інфузій містить циклодекстрини (3200 мг циклодекстринів у кожному флаконі, що еквівалентно 160 мг/мл при відновленні в 20 мл розчинника – див. розділ «Склад»). Це може впливати на властивості (наприклад токсичність) діючої речовини та інших лікарських засобів. Аспекти безпечності циклодекстринів були враховані під час розробки та оцінки безпеки лікарського засобу.

Оскільки циклодекстрини виводяться нирками, у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою дисфункцією можливе накопичення циклодекстрину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Не існує достатньо даних щодо застосування лікарського засобу Вориконазол вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик при застосуванні препарату для людини невідомий.

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

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

Період годування груддю. Екскреція вориконазолу у грудне молоко не досліджувалася, тому годування груддю слід припинити на період терапії лікарським засобом Вориконазол.

Фертильність. Дослідження на тваринах не продемонстрували погіршення фертильності у самців та самок щурів.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Перед початком застосування лікарського засобу Вориконазол та протягом його застосування необхідно проводити моніторинг порушень електролітного балансу, таких як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, і за необхідності провести їх корекцію (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендовано вводити Вориконазол із максимальною швидкістю 3 мг/кг/год протягом 1–3 годин.

Лікування.

Дорослі. Для досягнення в перший день концентрацій у плазмі крові, близьких до рівноважних, терапію вориконазолом слід розпочинати з відповідного режиму навантажувальних доз перорально або внутрішньовенно. З огляду на високу біодоступність вориконазолу при пероральному застосуванні (96 %) за наявності клінічних показань можна змінювати шлях його введення з внутрішньовенного на пероральний і навпаки. Детальні рекомендації щодо дозування наведені в таблиці 4.

Таблиця 4.

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

* У тому числі для пацієнтів віком від 15 років.

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

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

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

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

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

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами. Одночасно з вориконазолом можна застосовувати рифабутин або фенітоїн за умови підвищення підтримувальної дози

вориконазолу до 5 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Одночасно з вориконазолом можна застосовувати ефавіренз за умови підвищення підтримувальної дози вориконазолу до 400 мг кожні 12 годин та зниження дози ефавірензу на 50 %, тобто до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід застосовувати початкову дозу ефавірензу (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Пацієнти літнього віку. Немає необхідності в корекції дози пацієнтам літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).
Порушення функції нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) відбувається накопичення натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру. Таким пацієнтам слід застосовувати вориконазол перорально, за винятком випадків, коли користь від застосування вориконазолу внутрішньовенно перевищує ризики. Таким пацієнтам необхідно проводити ретельний моніторинг рівня креатиніну у сироватці крові. При його підвищенні слід розглянути доцільність зміни шляху застосування вориконазолу на пероральний (див. розділ «Фармакокінетика»).
Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кількість вориконазолу, що виводиться протягом сеансу гемодіалізу тривалістю 4 години, незначна, тому немає необхідності в корекції дози препарату.
Кліренс натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру при гемодіалізі становить 55 мл/хв.
Порушення функції печінки. Пацієнтам із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (клас А або В за класифікацією Чайлда – П'ю) рекомендовано застосовувати звичайні режими навантажувальних доз, при цьому підтримувальну дозу необхідно зменшити вдвічі (див. розділ «Фармакокінетика»).
Дослідження застосування лікарського засобу Вориконазол пацієнтам із тяжким хронічним цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) не проводили.
Інформація щодо безпеки вориконазолу при застосуванні пацієнтам із відхиленнями у результатах печінкових проб (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та загальний білірубін, що більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) обмежена.
Застосування лікарського засобу Вориконазол асоціювалося із підвищенням рівня показників функцій печінки та клінічними ознаками ураження печінки, такими як жовтяниця, тому застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функцій печінки тяжкого ступеня слід лише тоді, коли користь переважає потенційний ризик. Слід здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами із тяжким порушенням функції печінки щодо розвитку токсичних ефектів препарату (див. розділ «Побічні реакції»).
Метод застосування.
Перед застосуванням у вигляді внутрішньовенної інфузії лікарський засіб слід відновити та розвести. Вориконазол не призначений для болюсного введення.
Для отримання 20 мл прозорого концентрату, що містить 10 мг/мл вориконазолу, порошок слід розчинити у 19 мл води для ін'єкцій або у 19 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для інфузій. Не слід використовувати флакон із лікарським засобом Вориконазол, якщо розчинник не всмоктується у флакон під силою вакууму. Рекомендується використовувати стандартний (не автоматичний) шприц місткістю 20 мл для забезпечення внесення точного об'єму (19 мл) води для ін'єкцій або розчину натрію хлориду для інфузій 9 мг/мл (0,9 %).
Лікарський засіб призначений лише для разового використання; застосовувати можна тільки прозорий розчин, вільний від механічних домішок.
Для одержання розчину, придатного для інфузії, необхідний об'єм одержаного після розчинення концентрату слід додати до сумісного із препаратом рекомендованого розчину для інфузій (детальна інформація наведена нижче) для одержання розчину вориконазолу із концентрацією 0,5–5 мг/мл.

Таблиця 5.

Необхідні об'єми концентрату лікарського засобу Вориконазол (10 мг/мл).

Маса тіла	*Об'єм концентрату лікарського засобу Вориконазол (10 мг/мл), необхідний для одержання:*

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

Відновлений розчин може бути розведений:
– 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду для ін'єкцій;
– складним розчином натрію лактату для внутрішньовенних інфузій;
– 5 % розчином глюкози та розчином Рінгера лактатним для внутрішньовенних інфузій;
– 5 % розчином глюкози та 0,45 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
– 5 % розчином глюкози для внутрішньовенних інфузій;
– 5 % розчином глюкози у 20 мЕкв калію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
– 0,45 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
– 5 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій.
Сумісність вориконазолу з іншими розчинниками невідома.
Будь-які залишки невикористаного розчину слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.
Інформація щодо застосування лікарського засобу для профілактики наведена нижче.
Профілактика у дорослих і дітей.
Профілактику потрібно почати в день трансплантації; її тривалість може становити до 100 днів. Профілактика повинна бути якомога коротшою залежно від ризику розвитку інвазивних грибкових інфекцій, які визначаються за ознаками нейтропенії або імуносупресії. Продовження профілактики до 180 днів після трансплантації можливо, лише якщо триває імуносупресія або наявна реакція «трансплантат проти хазяїна».
Дозування. Рекомендований режим дозування з метою профілактики такий самий, як при лікуванні у відповідних вікових групах (див. таблиці 4 і 5).
Тривалість профілактики. Безпечність та ефективність застосування вориконазолу протягом більше ніж 180 днів не були належним чином вивчені в клінічних випробуваннях.
Використання вориконазолу для профілактики протягом більш ніж 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користі і ризику.
Коригування дози. Коригування дози у разі недостатньої ефективності або розвитку побічних реакцій не рекомендується при використанні лікарського засобу з метою профілактики.

Діти.
Лікарський засіб застосовують дітям від 2 років. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вориконазол дітям віком до 2 років не встановлені.

Інформація щодо застосування препарату дітям для профілактики наведена вище.
Діти віком 2–12 років та діти віком 12–14 років із масою тіла < 50 кг. Рекомендується така схема лікування:

Таблиця 6.

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

Рекомендується розпочинати терапію із внутрішньовенного застосування, а можливість застосування пероральних форм вориконазолу слід розглянути лише після досягнення значущого клінічного покращення стану. Внутрішньовенна доза 8 мг/кг забезпечує концентрацію вориконазолу приблизно у 2 рази більшу за концентрацію при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.
Дітям віком 12–14 років із масою тіла ≥ 50 кг та віком 15–17 років незалежно від маси тіла слід застосовувати такі ж самі дози вориконазолу, як і для дорослих.
Підбір дози для дітей віком 2–12 років та дітей віком 12–14 років із масою тіла < 50 кг. Якщо відповідь пацієнта на лікування недостатня, внутрішньовенну дозу препарату можна збільшувати по 1 мг/кг. Якщо пацієнт не переносить лікування, внутрішньовенну дозу лікарського засобу Вориконазол необхідно знижувати по 1 мг/кг.
Застосування препарату пацієнтам віком 2–12 років із нирковою або печінковою недостатністю не досліджували (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

Передозування.
Повідомлялося про 3 випадки ненавмисного передозування. Усі 3 випадки спостерігалися у дітей при внутрішньовенному застосуванні препарату в дозі, що була майже у 5 разів вища за рекомендовану. Єдиною побічною реакцією, про яку повідомлялося, була фотофобія тривалістю 10 хвилин. Антидот до вориконазолу невідомий.
Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кліренс натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру при гемодіалізі становить 55 мл/хв.
При передозуванні гемодіаліз може сприяти виведенню вориконазолу та натрію β-циклодекстрину сульфобутилового ефіру з організму.

Побічні реакції.
Профіль безпеки вориконазолу в дорослих ґрунтується на інформації з інтегрованої бази даних з безпеки, що охоплює більше 2000 осіб, включаючи 1603 дорослих пацієнти, які брали участь у терапевтичних дослідженнях, та ще 270 дорослих пацієнтів з досліджень профілактики. Ця група пацієнтів є достатньо різноманітною і включає пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кандидозом стравоходу та рефрактерними грибковими інфекціями, пацієнтів без нейтропенії з кандидемією або аспергільозом та здорових добровольців.
До найпоширеніших побічних реакцій, про які повідомлялося, належали погіршання зору, пірексія, висипання, блювання, нудота, діарея, головний біль, периферичні набряки, відхилення від норми результатів печінкових проб, порушення дихання та біль у животі.
Загалом побічні реакції за своїм ступенем тяжкості були від легкого до помірного. Аналіз даних з безпеки не продемонстрував жодних клінічно значущих відмінностей залежно від віку, раси або статі.
Оскільки більшість досліджень були відкритими, нижче зазначено всі побічні реакції, що можуть мати причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату. Побічні реакції визначені на основі об'єднаних даних щодо 1873 дорослих пацієнтів, які брали участь у терапевтичних дослідженнях (1603) і дослідженнях профілактики (270). Побічні реакції наведені за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10),

нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявною інформацією). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зниження їх ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії.

Часто: синусит.

Нечасто: псевдомембранозний коліт.

Доброякісні, злоякісні та невстановлені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Частота невідома: плоскоклітинна карцинома* або хвороба Боуена.

З боку крові та лімфатичної системи.

Часто: агранулоцитоз[1], панцитопенія, тромбоцитопенія[2], лейкопенія, анемія.

Нечасто: недостатність кісткового мозку, лімфаденопатія, еозинофілія.

Рідко: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

З боку імунної системи.

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: анафілактоїдні реакції.

З боку ендокринної системи.

Нечасто: недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз.

Рідко: гіпертиреоз.

Розлади метаболізму та харчування.

Дуже часто: периферичні набряки.

Часто: гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку психіки.

Часто: депресія, галюцинації, тривога, безсоння, ажитація, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: судоми, синкопе, тремор, гіпертонія[3], парестезія, сонливість, запаморочення.

Нечасто: набряк головного мозку, енцефалопатія[4], екстрапірамідні розлади[5], периферична невропатія, атаксія, гіпестезія, дисгевзія.

Рідко: печінкова енцефалопатія, синдром Гійєна – Барре, ністагм.

З боку органів зору.

Дуже часто: погіршання зору[6].

Часто: крововиливи в сітківку.

Нечасто: розлади з боку зорового нерва[7], набряк диска зорового нерва[8], окулогірний криз, диплопія, склерит, блефарит.

Рідко: атрофія зорового нерва, помутніння рогівки.

З боку органів слуху та вестибулярної системи.

Нечасто: зниження слуху, вертиго, шум у вухах.

З боку серця.

Часто: надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія.

Нечасто: фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, надшлуночкова тахікардія.

Рідко: шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпотензія, флебіт.

Нечасто: тромбофлебіт, лімфангіт.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: утруднене дихання[9].

Часто: гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея, блювання, біль у животі, нудота.

Часто: хейліт, диспепсія, запор, гінгівіт.

Нечасто: перитоніт, панкреатит, набряк язика, дуоденіт, гастроентерит, глосит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже часто: відхилення від норми результатів печінкових проб.
Часто: жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит[10].
Нечасто: печінкова недостатність, гепатомегалія, холецистит, жовчнокам'яна хвороба.
З боку шкіри та підшкірної тканини.
Дуже часто: висипання.
Часто: ексфоліативний дерматит, алопеція, макулопапульозні висипи, свербіж, еритема.
Нечасто: синдром Стівенса–Джонсона[8], фототоксичність, пурпура, кропив'янка, алергічний дерматит, папульозні висипи, макульозні висипи, екзема.
Рідко: токсичний епідермальний некроліз[8], медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром)[8], ангіоневротичний набряк, актинічний кератоз*, псевдопорфірія, мультиформна еритема, псоріаз, токсидермія.
Частота невідома: шкірний червоний вовчак*, веснянки*, лентиго*.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.
Часто: біль у спині.
Нечасто: артрит.
Частота невідома: періостит*.
З боку нирок та сечовивідних шляхів.
Часто: гостра ниркова недостатність, гематурія.
Нечасто: некроз ниркових канальців, протеїнурія, нефрит.
Загальні розлади та реакції у місці введення.
Дуже часто: пірексія.
Часто: біль у грудях, набряк обличчя[11], астенія, озноб.
Нечасто: реакція в місці введення, грипоподібні захворювання.
Результати досліджень.
Часто: підвищення рівня креатиніну в крові.
Нечасто: підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня холестерину в крові.

* Побічні реакції, виявлені після виходу препарату на ринок.
[1] Включаючи фебрильну нейтропенію та нейтропенію.
[2] Включаючи імунну тромбоцитопенічну пурпуру.
[3] Включаючи ригідність потиличних м'язів і тетанію.
[4] Включаючи гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та метаболічну енцефалопатію.
[5] Включаючи акатизію та паркінсонізм.
[6] Див. «Погіршання зору» нижче.
[7] Після виходу препарату на ринок повідомлялося про тривалий неврит зорового нерва (див. розділ «Особливості застосування»).
[8] Див. розділ «Особливості застосування».
[9] Включаючи задишку та задишку при фізичному навантаженні.
[10] Включаючи медикаментозне ураження печінки, токсичний гепатит, ураження клітин печінки та гепатотоксичність.
[11] Включаючи набряк навколо очей, набряк губ і набряк рота.

Погіршання зору. У ході клінічних та терапевтичних досліджень дуже часто спостерігалося погіршання зору (зокрема нечіткість зору, фотофобія, хлоропсія, хроматопсія, колірна сліпота, ціанопсія, розлади з боку органів зору, наявність у полі зору райдужних кіл гало, нічна сліпота, осцилопсія, фотопсія, мерехтлива скотома, зниження гостроти зору, зорова яскравість, випадіння поля зору, плаваючі помутніння склистого тіла та ксантопсія), пов'язане із застосуванням вориконазолу. Таке погіршання зору мало тимчасовий і повністю оборотний характер і в більшості випадків спонтанно зникало протягом 60 хвилин; клінічно значущих довготривалих реакцій з боку зору не спостерігалося. Після багаторазового застосування вориконазолу повідомлялося про послаблення симптомів. Випадки погіршання зору в цілому були легкими, рідко призводили до відміни препарату та не асоціювалися з тривалими остаточними реакціями. Погіршання зору може бути пов'язане з високими концентраціями у плазмі крові та/або дозами препарату.
Механізм виникнення розладів зору невідомий, хоча, найвірогідніше, препарат впливає на сітківку. Застосування вориконазолу спричиняло зниження амплітуди хвиль на електроретинограмі під час клінічного дослідження впливу вориконазолу на функцію сітківки

за участю здорових добровольців. Електроретинографія вимірює електричні потенціали сітківки ока. Зміни на електроретинограмі не прогресували протягом 29 днів терапії і повністю зникали після відміни вориконазолу.

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про тривалі побічні реакції з боку органів зору (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції з боку шкіри. У пацієнтів, які застосовували вориконазол у ході клінічних досліджень, дуже часто спостерігалися реакції з боку шкіри, але такі пацієнти одночасно застосовували багато інших лікарських засобів для лікування основного тяжкого захворювання. Більшість випадків висипів були легкими або помірними за ступенем тяжкості. Під час застосування лікарського засобу Вориконазол виникали тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса - Джонсона (нечасто), токсичний епідермальний некроліз (рідко), медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром) (рідко) та мультиформну еритему (рідко) (див. розділ «Особливості застосування»).

При розвитку висипів слід ретельно спостерігати за станом пацієнта, а у разі прогресування уражень застосування лікарського засобу Вориконазол слід припинити.

Повідомлялося про випадки розвитку серйозних реакцій фоточутливості, таких як веснянки, лентиго та актинічний кератоз, особливо протягом тривалого застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки плоскоклітинної карциноми шкіри у пацієнтів, які застосовували Вориконазол впродовж тривалого часу; механізм цього явища не встановлений (див. розділ «Особливості застосування»).

Функціональні проби печінки. При застосуванні вориконазолу в ході клінічної програми загальна частота випадків підвищення у > 3 рази від верхньої межі норми рівня трансаміназ (не обов'язково вважалося побічною реакцією) становила 18,0 % (319/1768) у дорослих і 25,8 % (73/283) у дітей, які застосовували вориконазол для терапії та профілактики. Відхилення від норми показників функції печінки може бути пов'язано з високими плазмовими концентраціями та/або дозами препарату. Більшість відхилень від норми показників функції печінки зникали під час подальшого застосування препарату без корекції його дози або після корекції дози, включаючи відміну препарату.

У пацієнтів з іншими тяжкими основними захворюваннями застосування вориконазолу було пов'язане з випадками серйозних гепатотоксичних реакцій. Такі реакції включали жовтяницю, гепатит і печінкову недостатність із летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції, пов'язані із введенням препарату шляхом інфузії. Повідомлялося про розвиток реакцій анафілактоїдного типу, включаючи припливи, пропасницю, підвищене потовиділення, тахікардію, відчуття стиснення за грудниною, диспное, непритомність, нудоту, свербіж та висипання. Симптоми виникали одразу після початку інфузії (див. розділ «Особливості застосування»).

Профілактика. У відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні застосування вориконазолу й ітраконазолу з метою первинної профілактики у дорослих та підлітків, що є реципієнтами алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції повне припинення застосування вориконазолу у зв'язку з побічними реакціями спостерігалося у 39,3 % пацієнтів порівняно з 39,6 % пацієнтів у групі прийому ітраконазолу. Пов'язані з лікуванням побічні реакції з боку печінки призвели до повного припинення застосування досліджуваного препарату у 50 пацієнтів (21,4 %), які отримували вориконазол, і у 18 пацієнтів (7,1 %), які отримували ітраконазол.

Діти. Безпеку вориконазолу вивчали у 288 дітей віком 2–12 років (169) та віком від 12 до 18 років (119), яким застосовували вориконазол для профілактики (183) та терапії (105) в ході клінічних досліджень. Безпеку вориконазолу також вивчали у 158 дітей у віці від 2 до 12 років у рамках благодійно-дослідницьких програм. У цілому профіль безпеки вориконазолу в дітей був аналогічним такому в дорослих. Однак у дітей частіше виявляли підвищення рівня печінкових ферментів порівняно з дорослими (частота підвищення рівнів трансаміназ у дітей становила 14,2 % порівняно з 5,3 % у дорослих). Постмаркетинговий досвід вказує на те, що у дітей

частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими. У 22 пацієнтів віком до 2 років при застосуванні вориконазолу в рамках благодійно-дослідницької програми спостерігали такі побічні реакції, причинно-наслідковий зв'язок яких із вориконазолом не може бути виключений: реакції фоточутливості (1), аритмія (1), панкреатит (1), підвищення рівня білірубіну в крові (1), підвищення рівня печінкових ферментів (1), висипання (1) та набряк диска зорового нерва (1). Також повідомлялося про розвиток панкреатиту у дітей при застосуванні препарату в постмаркетинговий період.
Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Детальні рекомендації щодо зберігання препарату.
З мікробіологічної точки зору відновлений розчин слід використати негайно. Якщо препарат не був використаний негайно, за термін та умови його зберігання до використання відповідає користувач; у нормі зберігання препарату до його використання має тривати не більше 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С (в холодильнику), за винятком випадків, коли розчинення здійснювалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.
Водночас відновлений розчин демонструє хімічну і фізичну стабільність протягом 24 годин при зберіганні при температурі від 2 °С до 8 °С.

Несумісність.
Інфузію лікарського засобу Вориконазол не можна здійснювати одночасно з іншими засобами для внутрішньовенного введення, використовуючи спільну крапельницю або канюлю. Ємність необхідно перевірити, щоб переконатися в тому, що інфузію завершено. Після закінчення інфузії лікарського засобу Вориконазол крапельницю можна використати для внутрішньовенного введення інших лікарських засобів.
Препарати крові та короткочасні інфузії концентрованих розчинів електролітів. Електролітні розлади, такі як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, слід відкоригувати до початку терапії вориконазолом (див. розділ «Спосіб застосування та дози» й «Особливості застосування»). Вориконазол не слід застосовувати одночасно з будь-яким препаратом крові або будь-якою короткочасною інфузією концентрованих розчинів електролітів, навіть якщо інфузія обох розчинів здійснюється через окремі крапельниці.
Повне парентеральне харчування. Повне парентеральне харчування не слід припиняти при застосуванні лікарського засобу Вориконазол, але слід уводити через окремі крапельниці. При інфузії через багатоканальний катетер повне парентеральне харчування слід уводити через окремий порт, а не через порт, за допомогою якого здійснюється інфузія лікарського засобу Вориконазол. Вориконазол не можна розводити 4,2 % розчином натрію бікарбонату для інфузій. Сумісність із цим розчином у інших концентраціях невідома.
Лікарський засіб Вориконазол не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.
По 200 мг у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою «фліп-оф», що забезпечує контроль першого відкриття.
По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Хайнань Полі Фарм Ко., Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Гуйліньян Економік Девелопмент Еріа, Мейлань Дістрікт, Хайкоу, Хайнань 571127, Китай

Дата останнього перегляду. 14.10.2026