ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА
(VORICONAZOLE-VISTA)

Склад:
діюча речовина: вориконазол;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 200 мг вориконазолу;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон К 29-32; натрію кроскармелоза; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; вода очищена;
компоненти покриття: лактоза, моногідрат; гіпромелоза; титану діоксид (Е 171); триацетин; вода очищена

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
50 мг: круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки білого або майже білого кольору з гравіруванням «V9CN» з одного боку та «50» з іншого;
200 мг: овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки білого або майже білого кольору з гравіруванням «V9CN» з одного боку та «200» з іншого.

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

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Вориконазол є триазольним протигрибковим засобом. Первинний механізм дії вориконазолу полягає у пригніченні реакції деметилювання 14α-ланостеролу, опосередкованої грибковим цитохромом Р450, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу грибків. Кумуляція 14α-метил-стеролу 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 середніх та максимальних концентрацій у плазмі крові пацієнтів становила 2425 нг/мл (інтерквартильний діапазон 1193-4380 нг/мл) та 3742 нг/мл (інтерквартильний розмах 2027-6302 нг/мл), відповідно. Позитивний зв’язок між середньою, максимальною чи мінімальною плазмовими концентраціями вориконазолу та ефективністю в ході терапевтичних досліджень не встановлювався та не був продемонстрований у дослідженнях профілактики.
Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз клінічних досліджень виявив позитивний зв’язок між плазмовою концентрацією вориконазолу та відхиленнями у результатах функціональних проб печінки і порушеннями з боку органів зору. Коригування дози під час досліджень профілактики не вивчалися.
Клінічна ефективність і безпека
Вориконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність проти широкого спектра 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 (що визначається як часткова або повна відповідь) вориконазолу була продемонстрована для 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 spp.*, включаючи *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, та різними видами *Trichosporon*, включаючи інфекції, спричинені *T. beigelii*.

In vitro активність проти клінічних штамів спостерігалася для 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.

Межі чутливості

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 інших лабораторних досліджень; однак щойно результати цих досліджень стануть доступними, слід відповідно скоригувати антиінфекційну 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 інгібуюча 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 всіх 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).

Межі чутливості EUCAST

Види *Candida*	Граничне значення МІК (мг/л)	
	≤ S (чутливий)	> R (резистентний)
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsiloss[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Доказові дані недостатні	
Candida krusei[3]	Доказові дані недостатні	
Інші види Candida[4]	Доказові дані недостатні	

[1] Штами з величинами МІК вище межі чутливості (S) рідкісні або про них ще не повідомлялося. Ідентифікацію будь-якого з таких штамів та тестування його чутливості до протимікробних засобів необхідно виконати повторно, і у разі підтвердження отриманого результату штам потрібно направити до референтної лабораторії.
[2] У ході клінічних досліджень у пацієнтів з інфекціями, спричиненими *C. glabrata*, відповідь на вориконазол була на 21 % нижчою порівняно з відповіддю при *C. albicans*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis.* Дані *in vitro* продемонстрували незначне підвищення резистентності *C. glabrata* до вориконазолу.
[3] У ході клінічних досліджень відповідь на вориконазол при інфекціях, спричинених *C. krusei*, була подібною до відповіді при *C. albicans*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis.* Однак, оскільки для аналізу EUCAST було доступно лише 9 випадків такої інфекції, дотепер недостатньо доказових даних для встановлення клінічних меж чутливості для *C. krusei*.
[4] EUCAST не встановив для вориконазолу визначених меж чутливості, що не залежать від виду збудника.

У рамках даного розділу сприятливий результат застосування препарату визначено як повну або часткову відповідь.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики

Фармакокінетика вориконазолу досліджувалася у здорових добровольців, у особливих груп та у хворих. При пероральному застосуванні препарату у дозах 200 мг або 300 мг двічі на добу протягом 14 діб у пацієнтів з 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 при прийомі двічі на добу призводить до підвищення його експозиції (AUC_τ) у середньому в 2,5 раза.

Пероральна підтримуюча доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 3 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. Пероральна підтримуюча доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 4 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно.

При застосуванні навантажувальних доз вориконазолу внутрішньовенно або перорально його концентрація у плазмі крові, близька до рівноважної, досягається 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 досягненням максимальної плазмової концентрації (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 міжсуб'єктною варіабельністю фармакокінетики.

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15-20 % пацієнтів монголоїдної раси буде властивий повільний метаболізм цього препарату. Серед представників європеоїдної та негроїдної рас кількість осіб з 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) у 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 та не впливає на загальну ефективність вориконазолу.

Екскреція

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

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

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Стать

У дослідженні багаторазового застосування препарату перорально рівні C_{max} та AUC_τ у здорових молодих жінок були відповідно на 83 % та на 113 % вищими, ніж у здорових молодих чоловіків (18-45 років). У цьому ж дослідженні не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей між рівнями C_{max} та AUC_τ у здорових чоловіків та жінок літнього віку (≥ 65 років).

У клінічній програмі не здійснювалося коригування дози залежно від статі. Профілі безпеки та концентрації у плазмі крові препарату у жінок та чоловіків були аналогічними. Таким чином, необхідності коригування дози препарату залежно від статі немає.

Пацієнти літнього віку

У 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 % вищими, 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) та здорових молодих жінок (18-45 років).

У терапевтичних дослідженнях не здійснювалося коригування дози залежно від віку. Спостерігався взаємозв'язок між плазмовою концентрацією та віком пацієнта. Профілі безпеки вориконазолу у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку були подібними, тому необхідності коригування дози пацієнтам літнього віку немає.

Діти

У даної категорії пацієнтів спостерігалася більш виражена міжсуб'єктна варіабельність порівняно з дорослими.

Порівняння фармакокінетичних параметрів дітей та дорослих показало, що очікувана загальна експозиція (AUC_τ) 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. Очікувана загальна експозиція у дітей після застосування підтримуючих доз 4 та 8 мг/кг двічі на добу внутрішньовенно була порівнянна з AUCτ у дорослих після застосування 3 та 4 мг/кг двічі на добу внутрішньовенно, відповідно. Очікувана загальна експозиція у дітей після застосування підтримуючої дози 9 мг/кг (максимум 350 мг) двічі на добу перорально була порівнянна з AUCτ у дорослих після застосування 200 мг двічі 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, підтримуюча доза для внутрішньовенного застосування дітям відображає більшу здатність до елімінації у зв'язку з більшою масою печінки відносно маси тіла. Однак при пероральному застосуванні біодоступність препарату у дітей з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла для їхнього віку може бути обмежена. В таких випадках рекомендується застосовувати вориконазол внутрішньовенно.

Експозиція вориконазолу у більшості підлітків була порівнянною з експозицією у дорослих при такій же схемі дозування. Однак у деяких підлітків молодшого віку з низькою масою тіла спостерігалася нижча експозиція вориконазолу порівняно з експозицією у дорослих. Існує ймовірність, що у таких пацієнтів вориконазол метаболізується шляхом, більш подібним до такого у дітей, ніж у дорослих. На підставі фармакокінетичного аналізу підлітки віком 12-14 років з масою тіла менше 50 кг мають отримувати дози для дітей.

Порушення функції нирок

У дослідженні одноразової пероральної дози (200 мг) за участю пацієнтів з нормальною функцією печінки та пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого (кліренс креатиніну 41-60 мг/хв) до тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) порушення функції нирок суттєво не впливало на фармакокінетику вориконазолу. Зв'язування з білками плазми вориконазолу у пацієнтів з різними ступенями порушення функції нирок було подібним.

Порушення функції печінки

Після разового перорального застосування 200 мг препарату у пацієнтів з легким або помірним цирозом печінки (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю) рівень AUC_{τ} був на 233 % вищим порівняно з рівнем 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 шкалою Чайлда-П'ю), які застосовували підтримуючу дозу 100 мг двічі на добу, та у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які застосовували по 200 мг препарату двічі на добу. Дані щодо фармакокінетики препарату у пацієнтів з тяжким цирозом печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Вориконазол застосовують дорослим і дітям для лікування:

– інвазивного аспергільозу;

– кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;

– тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу;

– тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*.

Пацієнтам із прогресуючими інфекціями та інфекціями, що потенційно загрожують життю, Вориконазол-Віста слід застосовувати як стартову терапію.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вориконазол метаболізується та пригнічує діяльність ізоферментів цитохрому P450 – CYP2C19, CYP2C9, та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів можуть відповідно збільшувати або зменшувати концентрацію вориконазолу у плазмі крові, та існує ймовірність, що вориконазол збільшить плазмові концентрації речовин, що метаболізуються цими ізоферментами CYP P450.

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводилися за участю здорових добровольців чоловічої статі, які багаторазово застосовували пероральні дози вориконазолу в дозі 200 мг двічі на добу для досягнення рівноважного стану. Ці результати є релевантними для інших популяцій та способів застосування.

Вориконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, що одночасно приймають лікарський засіб, який, як відомо, подовжує інтервал QTc. Якщо також існує вірогідність того, що вориконазол підвищить концентрації у плазмі крові речовин, що метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістаміни, хінідин, цизаприд, пімозид), одночасне застосування протипоказане.

Випадки взаємодії вориконазолу з іншими лікарськими засобами наведено в таблиці 2 (1 раз на добу зазначається як «QD», 2 рази на добу – як «BID», 3 рази на добу – як «TID», а не визначено – як «ND»). Позначення кожного фармакокінетичного параметра ґрунтується на 90 % довірчому інтервалі співвідношення середньогеометричних величин, що знаходиться в межах (↔), нижче (↓) або вище (↑) діапазону 80-125 %. Зірочка (*) вказує на двосторонню взаємодію. AUC_τ, AUQ_t та $AUC_{0-\infty}$ означають відповідно площу під кривою над дозовим інтервалом, від часу «0» до часу із показником, що визначається, та від часу «0» до нескінченності.

Випадки взаємодії в таблиці нижче представлені в такому порядку: протипоказані такі, що вимагають коригування дози та ретельного клінічного та/або біологічного моніторингу, і такі, що не мають суттєвої фармакокінетичної взаємодії, проте можуть мати клінічне значення у цьому терапевтичному діапазоні.

Таблиця 2

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин та терфенадин *[субстрати CYP3A4]*	Хоча взаємодія не вивчалася, підвищені концентрації у плазмі крові цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QTc та рідкісних випадків появи шлуночкової тахікардії типу «пірует».	Протипоказано
Карбамазепін та барбітурати тривалої дії (наприклад фенобарбітал, мефобарбітал) *[потужні індуктори CYP450]*	Хоча взаємодія не вивчалася, карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть суттєво знизити концентрацію у плазмі крові вориконазолу.	Протипоказано
Ефавіренз (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) *[індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4]*		Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом 400 мг QD або вище протипоказане
Ефавіренз 400 мг QD одночасно з вориконазолом 200 мг BID*	Ефавіренз C_{max} ↑ 38 % Ефавіренз AUC_{τ} ↑ 44 % Вориконазол C_{max} ↓ 61 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 77 %	
Ефавіренз 300 мг QD одночасно з вориконазолом 400 мг BID*	Порівняно з ефавірензом 600 мг QD, Ефавіренз C_{max} ↔ Ефавіренз AUC_{τ} ↑ 17 % Порівняно з вориконазолом 200 мг BID, Вориконазол C_{max} ↑ 23 %	Вориконазол можна одночасно застосовувати з ефавірензом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 400 мг BID і зменшення дози ефавірензу до 300 мг QD. Після припинення лікування вориконазолом слід

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
	Вориконазол AUC_{τ} ↓ 7 %	відновити початкову дозу ефавірензу
Алкалоїди ріжків (наприклад ерготамін та дигідроерготамін) *[субстрати CYP3A4]*	Хоча взаємодія не вивчалася, вориконазол може збільшити концентрацію алкалоїдів ріжків у плазмі крові та призвести до ерготизму.	Протипоказано
Рифабутин *[потужний індуктор CYP450]* 300 мг QD 300 мг QD одночасно з вориконазолом 350 мг BID* 300 мг QD одночасно з вориконазолом 400 мг BID*	Вориконазол C_{max} ↓ 69 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78 % Порівняно з вориконазолом 200 мг BID, Вориконазол C_{inax} ↓ 4 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 32 % Рифабутин C_{inax} ↑ 195 % Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331 % Порівняно з вориконазолом 200 мг BID, Вориконазол C_{max} ↑ 104 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 87 %	Одночасного застосування вориконазолу та рифабутину слід уникати, якщо тільки користь не перевищує ризик. Підтримуючу дозу вориконазолу можна збільшити до 5 мг/кг при внутрішньовенному введенні BID або з 200 мг до 350 мг при пероральному прийомі BID (з 100 мг до 200 мг при пероральному прийомі BID пацієнтами, маса тіла яких менше 40 кг). У разі одночасного прийому рифабутину з вориконазолом рекомендується проводити ретельний моніторинг повного аналізу крові та побічних реакцій на рифабутин (таких як увеїт).
Рифампіцин 600 мг QD *[потужний індуктор CYP450]*	Вориконазол C_{max} ↓ 93 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 96 %	Протипоказано
Ритонавір (інгібітор протеази) *[потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4]*		Одночасне застосування вориконазолу та високих доз ритонавіру (400 мг та вище BID) протипоказане.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Висока доза 400 мг BID Низька доза 100 мг BID*	Ритонавір C_{max} та AUC_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 82 % Ритонавір C_{inax} ↓ 25 % Ритонавір AUC_{τ} ↓ 13 % Вориконазол C_{max} ↓ 24 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 39 %	Одночасного застосування вориконазолу та ритонавіру в низькій дозі (100 мг BID) слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризику
Звіробій *[індуктор CYP450; індуктор P-gp]* 300 мг TID одночасно з одноразовою дозою вориконазолу 400 мг	У незалежному опублікованому дослідженні Вориконазол $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Протипоказано
Еверолімус *[субстрат CYP3A4, субстрат P-gp]*	Хоча взаємодія не вивчалася, вориконазол може спричинити значне підвищення концентрації еверолімусу в плазмі крові.	Одночасне застосування вориконазолу з еверолімусом не рекомендується, тому що очікується суттєве збільшення концентрації еверолімусу
Флуконазол 200 мг QD *[інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4]*	Вориконазол C_{max} ↑ 57 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 79 % Флуконазол C_{max} ND Флуконазол AUC_{τ} ND	Зменшення дози та/або частоти прийому вориконазолу та флуконазолу, що усунуло б ці ефекти, не вивчалося. Рекомендується моніторинг побічних реакцій, пов’язаних із вориконазолом, якщо вориконазол застосовують після флуконазолу.
Фенітоїн *[субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450]* 300 мг QD 300 мг QD одночасно з	Вориконазол C_{max} ↓ 49 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 69 % Фенітоїн C_{max} ↑ 67 % Фенітоїн AUC_{τ} ↑ 81 % Порівняно з вориконазол 200 мг	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не перевищує ризик. Рекомендується ретельно контролювати рівні фенітоїну в плазмі крові.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
вориконазолом 400 мг BID*	BID Вориконазол C_{max} ↑ 34 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 39 %	Фенітоїн можна одночасно застосовувати з вориконазолом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 5 мг/кг при внутрішньовенно BID або з 200 мг до 400 мг при пероральному застосуванні BID (з 100 мг до 200 мг при пероральному застосуванні BID пацієнтам з масою тіла менше 40 кг)
Антикоагулянти Варфарин одноразова доза 30 мг одночасно з вориконазол ом 300 мг BID *[субстрат CYP2C9]* Інші пероральні кумарини (наприклад фенпрокумон, аценокумарол) *[субстрати CYP2C9 та CYP3A4]*	Протромбіновий час збільшувався приблизно в 2 рази. Хоча взаємодія не вивчалася, вориконазол може підвищувати плазмові концентрації кумаринів, що може призвести до збільшення протромбінового часу.	Рекомендується ретельний моніторинг протромбінового часу або інші відповідні антикоагуляційні тести, а також відповідне коригування дози антикоагулянтів.
Бензодіазепіни (наприклад мідазолам, триазолам, алпразолам) *[субстрати CYP3A4]*	Хоча взаємодія клінічно не вивчалася, вориконазол може збільшити плазмову концентрацію бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A4, та призвести до тривалого седативного ефекту.	Слід розглянути можливість зменшення дози бензодіазепінів.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Імуносупресанти *[субстрати CYP3A4]*	У незалежному опублікованому дослідженні	Одночасне застосування вориконазолу та сиролімусу протипоказане.
Сиролімус одноразова доза 2 мг	Сиролімус C_{max} ↑ в 6,6 раза Сиролімус $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 11 разів	На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже приймають циклоспорин, рекомендується зменшити дозу циклоспорину вдвічі та ретельно контролювати рівень циклоспорину. Підвищені рівні циклоспорину супроводжувалися нефротоксичністю. <u>В разі припинення застосування вориконазолу слід ретельно контролювати рівні циклоспорину та підвищити його дозу у разі необхідності.</u>
Циклоспорин (у стабільних реципієнтів ниркового трансплантата, що отримують тривале лікування циклоспорином)	Циклоспорин C_{max} ↑ 13 % Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70 %	
Такролімус одноразова доза 0,1 мг/кг	Такролімус C_{max} ↑ 117 % Такролімус AUC_{t} ↑ 221 %	На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже приймають такролімус, рекомендується зменшити дозу такролімусу до третини від початкової дози та ретельно контролювати рівень такролімусу. Підвищені рівні такролімусу супроводжувалися нефротоксичністю. <u>В разі припинення застосування вориконазолу слід ретельно контролювати рівні такролімусу та підвищити його дозу у разі необхідності.</u>

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Опіати тривалої дії *[субстрати CYP3A4]* Оксикодон одноразова доза 10 мг	У незалежному опублікованому дослідженні Оксикодон C_{max} ↑ в 1,7 раза Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 3,6 раза	Слід розглянути можливість зменшення дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад, гідрокодону). Може бути потрібний частий моніторинг побічних реакцій, пов’язаних з опіатами.
Метадон (32-100 мг QD) *[субстрат CYP3A4]*	R-метадон (активний) C_{max} ↑ 31 % R-метадон (активний) AUC_{τ} ↑ 47 % S-метадон C_{max} ↑ 65 % S-метадон AUC_{τ} ↑ 103 %	Рекомендується часто контролювати побічні реакції та токсичність, пов’язані з метадоном, включаючи подовження інтервалу QT. Може бути потрібне зменшення дози метадону.
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) *[субстрати CYP2C9]* Ібупрофен одноразова доза 400 мг Диклофенак одноразова доза 50 мг	S-ібупрофен C_{max} ↑ 20 % S-ібупрофен $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Диклофенак C_{max} ↑ 114 % Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, пов’язаних із НПЗП. Може бути потрібне зменшення дози НПЗП.
Омепразол (40 мг QD)* *[інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 та CYP3A4]*	Омепразол C_{max} ↑ 116 % Омепразол AUC_{τ} ↑ 280 % Вориконазол C_{max} ↑ 15 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41 % Інші інгібітори протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, можуть також інгібуватися вориконазолом, що може призвести до збільшення плазмових концентрацій цих	Коригування дози вориконазолу не рекомендується. На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже приймають дози омепразолу 40 мг або більше, рекомендується вдвічі зменшити дозу омепразолу.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%) лікарських засобів.	Рекомендації щодо одночасного застосування
Пероральні контрацептиви* *[субстрат CYP3A4; інгібітор CYP2C19]* Норетистерон/ етинілестрадіол (1 мг/0,035 мг QD)	Етинілестрадіол C_{max} ↑ 36 % Етинілестрадіол AUC_{τ} ↑ 61 % Норетистерон C_{max} ↑ 15 % Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53 % Вориконазол C_{max} ↑ 14 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 46 %	Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням пероральних контрацептивів та вориконазолу.
Опіати короткої дії *[субстрати CYP3A4]* Альфентаніл одноразова доза 20 мкг/кг з одночасним застосуванням налоксону Фентаніл одноразова доза 5 мкг/кг	У незалежному опублікованому дослідженні Альфентаніл $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 6 разів У незалежному опублікованому дослідженні Фентаніл $AUC_{0-\infty}$ ↑ у 1,34 раза	Слід розглянути можливість зменшення дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, які подібні за структурою до альфентанілу та метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Рекомендується частий моніторинг щодо пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів.
Статини (наприклад ловастатин) *[субстрати CYP3A4]*	Хоча взаємодія клінічно не вивчалася, вориконазол може збільшити плазмові концентрації статинів, які метаболізуються CYP3A4, що може призвести до рабдоміолізу.	Слід розглянути можливість зменшення дози статинів.
Сульфонілсечовина (наприклад толбутамід, гліпізид, глібурид) *[субстрати CYP2C9]*	Хоча взаємодія не вивчалася, вориконазол може збільшити плазмову концентрацію сульфонілсечовини та спричиняти гіпоглікемію.	Рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівня глюкози в крові. Слід розглянути можливість зменшення дози сульфонілсечовини.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Алкалоїди барвінку (наприклад, вінкристин та вінбластин) *[субстрати CYP3A4]*	Хоча взаємодія не вивчалася, вориконазол може збільшити плазмові концентрації алкалоїдів барвінку та призвести до нейротоксичності.	Слід розглянути можливість зменшення дози алкалоїдів барвінку.
Інші інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад саквінавір, ампренавір та нелфінавір)* *[субстрати та інгібітори CYP3A4]*	Клінічно не вивчалася. Дослідження *in vitro* показують, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, а також те, що метаболізм вориконазолу може також пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази.	Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів щодо будь-яких проявів лікарської токсичності цих препаратів та /або відсутності їх ефективності, а також коригування дози.
Інші ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) (наприклад делавірдин, невірапін)* *[субстрати, інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450]*	Клінічно не вивчалася. Дослідження *in vitro* показують, що метаболізм вориконазолу може пригнічуватися ННІЗТ, а вориконазол може пригнічувати метаболізм ННІЗТ. Результати впливу ефавірензу на вориконазол свідчать про те, що метаболізм вориконазолу може бути індукований ННІЗТ.	Може бути потрібний ретельний моніторинг щодо лікарської токсичності та/або відсутності ефективності, а також коригування дози.
Циметидин 400 мг BID *[неспецифічний інгібітор CYP450 та підвищує pH шлункового соку]*	Вориконазол C_{max} ↑ 18 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 23 %	Коригування дози не потрібне.
Дигоксин 0,25 мг QD *[субстрат P-gp]*	Дигоксин C_{max} ↔ Дигоксин AUC_{τ} ↔	Коригування дози не потрібне.
Індинавір 800 мг TID *[інгібітор та субстрат CYP3A4]*	Індинавір C_{max} ↔ Індинавір AUC_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} ↔ Вориконазол AUC_{τ} ↔	Коригування дози не потрібне.

Лікарський засіб *[Механізм взаємодії]*	Взаємодія Середньогеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Макролідні антибіотики Еритроміцин 1 г BID *[інгібітор CYP3A4]*	 Вориконазол C_{max} та AUC_{τ} ↔	Коригування дози не потрібне.
Азитроміцин 500 мг QD	Вориконазол C_{max} та AUC_{τ} ↔ Вплив вориконазолу на еритроміцин або азитроміцин невідомий.	
Мікофенолова кислота одноразова доза 1 г *[субстрат УДФ-глюкуронілтрансферази]*	Мікофенолова кислота C_{max} ↔ Мікофенолова кислота AUC_{t} ↔	Коригування дози не потрібне.
Преднізолон (одноразова доза 60 мг) *[субстрат CYP3A4]*	Преднізолон C_{max} ↑ 11 % Преднізолон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Коригування дози не потрібне.
Ранітидин (150 мг BID) *[підвищує pH шлункового соку]*	Вориконазол C_{max} та AUC_{τ} ↔	Коригування дози не потрібне.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість

Слід з обережністю призначати вориконазол пацієнтам з підвищеною чутливістю до інших азолів.

Серцево-судинні розлади

Застосування вориконазолу супроводжувалося подовженням інтервалу QTc. Відзначалися рідкісні випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які приймали вориконазол та мали фактори ризику, наприклад, кардіотоксичну хіміотерапію в анамнезі, кардіоміопатію, гіпокаліємію та супутнє застосування лікарських засобів, що могли цьому сприяти. Вориконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з такими потенційно проаритмічними станами, як, наприклад:

- вроджене або набуте подовження інтервалу QTc;
- кардіоміопатія, зокрема, на фоні серцевої недостатності;
- синусова брадикардія;
- наявна симптоматична аритмія;
- супутнє застосування лікарського засобу, який, як відомо, викликає подовження інтервалу QTc. Такі порушення електролітного балансу, як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія, слід виявляти та коригувати, у разі необхідності перед початком та під час лікування вориконазолом. Було проведено клінічне дослідження із залученням здорових добровольців, у якому вивчався вплив на інтервал QTc одноразових доз вориконазолу, що до 4-х разів перевищували звичайну добову дозу. У жодного з пацієнтів не спостерігався інтервал, що перевищував потенційно клінічно значимий поріг 500 мс.

Гепатотоксичність

Існують дані про нечасті випадки серйозних реакцій з боку печінки під час лікування вориконазолом (у тому числі клінічний гепатит, холестаз та фульмінантна печінкова недостатність, включаючи летальні випадки). Випадки реакцій з боку печінки спостерігалися переважно у пацієнтів із серйозними фоновими захворюваннями (переважно зі злоякісними захворюваннями системи крові). Тимчасові реакції з боку печінки, включаючи гепатит та жовтяницю, траплялися у пацієнтів без жодних інших ідентифікованих факторів ризику. Порушення функції печінки зазвичай було оборотним після припинення терапії.

Моніторинг функції печінки

Пацієнтів, що приймають вориконазол, слід ретельно оглядати щодо гепатотоксичності. Спостереження за пацієнтами має включати лабораторну оцінку функції печінки (а саме АсАТ та АлАТ) на початку лікування вориконазолом та принаймні один раз на тиждень протягом першого місяця терапії. Тривалість лікування має бути якнайкоротшою; однак, якщо з огляду на оцінку співвідношення користь-ризик лікування продовжується, частота моніторингу може бути зменшена до одного разу на місяць, якщо немає змін у функціональних пробах печінки.

Якщо показники функціональних проб печінки помітно підвищуються, прийом вориконазолу слід припинити, за винятком випадків, коли результати медичної оцінки співвідношення користь-ризик обґрунтовують продовження застосування препарату.

Моніторинг функції печінки слід здійснювати у дітей та дорослих.

Побічні реакції з боку органів зору

Були повідомлення про тривалі побічні реакції з боку органів зору, включаючи розмитість зору, неврит зорового нерва та набряк диска зорового нерва.

Побічні реакції з боку нирок

Гостра ниркова недостатність спостерігалася у тяжко хворих пацієнтів, що отримували лікування вориконазолом. Пацієнти, що приймають вориконазол, можуть одночасно приймати нефротоксичні лікарські засоби та мати супутні захворювання, які можуть призвести до зниження функції нирок.

Моніторинг функції нирок

Пацієнтів слід контролювати щодо розвитку аномальної функції нирок. Такий моніторинг має включати лабораторну оцінку, особливо рівня сироваткового креатиніну.

Моніторинг функції підшлункової залози

Пацієнтів, зокрема дітей, що мають фактори ризику розвитку гострого панкреатиту (наприклад, нещодавно пройшли хіміотерапію, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК)), слід ретельно контролювати під час лікування вориконазолом. Можна розглянути необхідність моніторингу сироваткової амілази або ліпази у такій клінічній ситуації.

Серйозні побічні реакції з боку шкіри.

Фототоксичність.

Застосування препарату Вориконазол-Віста пов’язане з проявами фототоксичності, зокрема з такими реакціями, як ластовиння, лентиго, актинічний кератоз, та псевдопорфірією. При застосуванні препарату пацієнтам, включаючи дітей, рекомендується уникати впливу прямого сонячного світла та вдаватися до таких заходів як використання захисного одягу та сонцезахисного крему з високим фактором захисту (SPF).

Плоскоклітинна карцинома шкіри (ПКК) спостерігалася у пацієнтів, які раніше повідомляли про фототоксичні реакції. У разі появи фототоксичних реакцій необхідна консультація різних спеціалістів, у т. ч. дерматолога. Слід розглянути можливість припинення прийому вориконазолу та застосування альтернативних протигрибкових засобів. Дерматологічну оцінку слід проводити на систематичній та регулярній основі у кожному випадку, коли прийом вориконазолу продовжується, незважаючи на появу ушкоджень, пов’язаних із фототоксичністю, з метою раннього виявлення та лікування передракових уражень. Прийом вориконазолу слід припинити у разі виявлення передракових уражень або плоскоклітинної карциноми.

Ексфоліативні реакції з боку шкіри

У пацієнтів, які застосовували препарат Вориконазол-Віста, виникали ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний

епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS), що можуть бути небезпечними для життя або летальними. Пацієнти, у яких під час застосування препарату Вориконазол-Віста з'явилися висипання, повинні знаходитися під ретельним наглядом. Застосування препарату слід припинити при прогресуванні уражень.

Довготривале лікування

Лікування або профілактика довше 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користь-ризик, тому лікарі мають розглянути можливість зменшення дози препарату Вориконазол-Віста.

Були повідомлення про випадки плоскоклітинної карциноми шкіри, пов'язані з довготривалим застосуванням препарату Вориконазол-Віста.

Неінфекційний періостит з підвищеними рівнями фторидів та лужної фосфатази спостерігався у пацієнтів з трансплантацією. Якщо у пацієнта з'являється біль у кістках та результати рентгенологічного обстеження вказують на періостит, після консультації інших спеціалістів слід розглянути можливість припинення прийому вориконазолу.

Профілактика

У разі небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (гепатотоксичність, шкірні реакції тяжкого ступеня, включаючи фототоксичність та ПКК, тяжкі або тривалі порушення з боку органів зору та періостит), слід розглянути можливість припинення прийому вориконазолу та застосування альтернативних протигрибкових засобів.

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450)

При одночасному прийомі фенітоїну з вориконазолом рекомендується ретельно контролювати рівні фенітоїну у плазмі крові. Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не перевищує ризик.

Ефавіренз (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4)

При одночасному прийомі вориконазолу з ефавірензом дозу вориконазолу слід збільшити до 400 мг з прийомом кожні 12 годин, а дозу ефавірензу слід зменшити до 300 мг з прийомом кожні 24 години.

Рифабутин (потужний індуктор CYP450)

При одночасному прийомі рифабутину з вориконазолом рекомендується ретельний моніторинг повного аналізу крові та побічних реакцій на рифабутин (таких як увеїт). Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та рифабутину, якщо тільки користь не перевищує ризик.

Ритонавір (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4)

Одночасного застосування вориконазолу та ритонавіру в низькій дозі (100 мг двічі на добу) слід уникати, якщо тільки оцінка співвідношення користі та ризику для пацієнта не виправдовує застосування вориконазолу.

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат P-gp)

Одночасне застосування вориконазолу з еверолімусом не рекомендується, тому що очікується, що вориконазол суттєво збільшить концентрації еверолімусу. На сьогодні існує недостатньо даних для рекомендації дози в такій ситуації.

Метадон (субстрат CYP3A4)

Рекомендується часто контролювати побічні реакції та токсичність, пов'язані з метадоном, у тому числі подовження інтервалу QTc, при прийомі з вориконазолом, оскільки рівні метадону збільшуються після одночасного застосування вориконазолу. Може бути потрібне зменшення дози метадону.

Опіати короткої дії (субстрат CYP3A4)

При одночасному прийомі з вориконазолом слід розглянути можливість зменшення дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, які подібні за структурою до альфентанілу та метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу). Оскільки при одночасному прийомі альфентанілу з вориконазолом період напіввиведення альфентанілу збільшується у 4 рази, а в незалежному опублікованому дослідженні одночасне застосування вориконазолу з фентанілом призвело до підвищення середнього значення $AUC_{0-\infty}$ фентанілу, може бути потрібний частий моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з опіатами (включаючи довший період моніторингу дихання).

Опіати тривалої дії (субстрат CYP3A4)

При одночасному прийомі з вориконазолом слід розглянути можливість зменшення дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад гідрокодону). Може бути потрібний частий моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з опіатами.

Флуконазол (інгібітор CYP2C9. CYP2C19 та CYP3A4)

Одночасне застосування перорального вориконазолу та перорального флуконазолу призводило до суттєвого підвищення C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу у здорових добровольців. Зменшення дози та/або частоти прийому вориконазолу та флуконазолу для усунення цього ефекту не вивчалося. Рекомендується моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з вориконазолом, якщо вориконазол застосовують після флуконазолу.

Вориконазол-Віста містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або глюкозогалактозної мальабсорбції.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Вориконазол-Віста 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 через мальабсорбцію та дуже низьку масу 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає відповідних даних щодо застосування вориконазолу вагітними жінками.

Дослідження на тваринах продемонструвало репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Вориконазол не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода.

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку завжди мають застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Період годування груддю

Виділення вориконазолу з грудним молоком не досліджувалося. При початку лікування вориконазолом годування груддю слід припинити.

Репродуктивна функція

Дослідження на тваринах не продемонстрували погіршення фертильності.

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

Вориконазол має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Він може викликати тимчасові та оборотні зміни зору, включаючи розмитість зору, змінене/посилене зорове сприйняття та/або світлобоязнь. При появі цих симптомів пацієнти мають уникати таких потенційно небезпечних видів діяльності, як, наприклад, керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Вориконазол-Віста слід приймати принаймні за 1 годину до або через 1 годину після їди. Перед початком застосування препарату та протягом його застосування необхідний моніторинг порушень електролітного балансу, таких як гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, та в разі необхідності – їх корекція.

Лікування

Дорослі

Терапію слід розпочинати із навантажувальної дози препарату Вориконазол-Віста для досягнення в перший день плазмової концентрації, близької до рівноважного стану. На підставі високої біодоступності при пероральному введенні препарату (96 %) у разі клінічного показання здійснюється перехід від внутрішньовенного до перорального прийому.

Детальні рекомендації щодо дозування представлені в таблиці 3

Таблиця 3

Дози	Внутрішньовенно	Перорально	
		Пацієнти з масою тіла ≥ 40 кг *	Пацієнти з масою тіла ≤ 40 кг*
Навантажувальна доза (перші 24 години)	6 мг/кг кожні 12 годин	400 мг кожні 12 годин	200 мг кожні 12 годин
Підтримуюча доза (після перших 24 годин)	4 мг/кг двічі на добу	200 мг двічі на добу	100 мг двічі на добу

*Це також стосується пацієнтів віком від 15 років.

Тривалість лікування

Лікування має бути якнайкоротшим, залежно від клінічної та мікологічної відповіді пацієнта. Прийом вориконазолу довше 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користь-ризик.

Коригування дози (дорослі)

Якщо відповідь пацієнта на лікування є недостатньою, підтримуючу дозу можна збільшити до 300 мг двічі на добу перорально. Для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг пероральну підтримуючу дозу можна збільшити до 150 мг двічі на добу.

Якщо пацієнт не може переносити лікування вищими дозами, слід поетапно зменшувати пероральну дозу на 50 мг до досягнення підтримуючої дози 200 мг двічі на добу (або 100 мг двічі на добу для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг).

У разі застосування для профілактики див. інформацію нижче.

Діти (від 2 до 12 років) та підлітки з низькою масою тіла (12-14 років, маса тіла < 50 кг)

Слід застосовувати дозу як для дітей, оскільки у підлітків метаболізм вориконазолу більш подібний до такого у дітей, ніж у дорослих.

Рекомендована схема дозування

Дози	Внутрішньовенно	Перорально
Навантажувальна доза (перші 24 години)	9 мг/кг кожні 12 годин	Не рекомендовано

Підтримуюча доза (після перших 24 годин)	8 мг/кг двічі на добу	9 мг/кг двічі на добу (максимальна доза 350 мг двічі на добу)

Примітка: рекомендовано на підставі фармакокінетичного аналізу популяції, що включала 112 дітей з порушеним імунітетом віком від 2 до 12 років та 26 підлітків з порушеним імунітетом віком від 12 до 17 років.

Рекомендується починати лікування з внутрішньовенного введення, пероральне застосування слід розглянути лише після настання суттєвого клінічного покращення. Слід зважати на те, що експозиція вориконазолу після застосування дози 8 мг/кг внутрішньовенно буде в 2 рази вищою, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Ці рекомендації щодо пероральної дози для дітей ґрунтуються на дослідженнях, у яких вориконазол застосовували у вигляді порошку для приготування пероральної суспензії. Біоеквівалентність порошку для приготування пероральної суспензії та таблеток у дітей не досліджували. Зважаючи на передбачуваний обмежений час проходження по шлунково-кишковому тракту у дітей, абсорбція таблеток у дітей може відрізнятися порівняно з дорослими пацієнтами. Тому для дітей віком від 2 до 12 років рекомендується застосовувати препарат у лікарській формі пероральної суспензії.

Підлітки віком від 12 до 14 років і з масою тіла ≥ 50 кг; 15-17 років незалежно від маси тіла)

Доза вориконазолу має відповідати дозі для дорослих.

Коригування дози (діти [віком від 2 до 12 років] і підлітки з низькою масою тіла [12-14 років і з масою тіла < 50 кг])

Якщо відповідь пацієнта на лікування є недостатньою, дозу можна поетапно збільшити на 1 мг/кг (або поетапно на 50 мг, якщо спочатку було застосовано максимальну пероральну дозу 350 мг). Якщо пацієнт не може переносити лікування, слід поетапно зменшити дозу на 1 мг/кг (або поетапно на 50 мг, якщо спочатку було застосовано максимальну пероральну дозу 350 мг).

Застосування дітям віком від 2 до 12 років з печінковою або нирковою недостатністю не вивчалося.

Профілактика у дорослих та 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 можливе лише у разі триваючої імуносупресії або реакції «трансплантат проти хазяїна».

Дозування

Рекомендований режим дозування з метою профілактики такий самий, як при лікуванні у відповідних вікових групах.

Тривалість профілактики

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

Використання вориконазолу як профілактики протягом більше ніж 180 днів (6 місяців) вимагає ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Нижчезазначена інформація стосується як лікування, так і профілактики

Коригування дози

Коригування дози у разі недостатньої ефективності або розвитку пов’язаних з вориконазолом побічних реакцій не рекомендується при застосуванні препарату з метою профілактики.

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

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами

Фенітоїн можна застосовувати одночасно з вориконазолом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу з 200 мг до 400 мг 2 рази на добу перорально (зі 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше 40 кг) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з

іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Комбінації вориконазолу та рифабутину слід за можливості уникати. Але у разі нагальної потреби застосування такої комбінації підтримуючу дозу вориконазолу можна збільшити з 200 мг до 350 мг 2 рази на добу перорально (зі 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше 40 кг) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Одночасно з вориконазолом можна застосовувати ефавіренз за умови підвищення підтримуючої 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» та «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
Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетичні властивості вориконазолу при його пероральному застосуванні. Немає необхідності у корекції дози препарату пацієнтам із порушенням функцій нирок від помірного до тяжкого ступеня (див. розділ «Фармакокінетика»).
Кліренс вориконазолу при гемодіалізі станговить 121 мл/хв. Кількість вориконазолу, що виводиться протягом сеансу гемодіалізу тривалістю 4 години, недостатня для необхідності корекції дози препарату.
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 підтримуючу дозу необхідно зменшити вдвічі (див. розділ «Фармакокінетика»).
Дослідження застосування препарату Вориконазол-Віста 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 (аспартаттрансаміназа (АСТ), аланінтрансаміназа (АЛТ), лужна фосфатаза та загальний білірубін більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) обмежена.
Застосування препарату Вориконазол-Віста 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 порушенням функції печінки щодо розвитку токсичних ефектів препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти.
Безпека та ефективність застосування вориконазолу дітям віком до 2 років не встановлювалися. Вориконазол призначають дітям віком від 2 років. У дітей підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалося частіше. Слід контролювати функцію печінки у дітей та дорослих. Біодоступність при пероральному застосуванні препарату у дітей віком від 2 до 12 років з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла для свого віку може бути обмежена. В такому разі рекомендується внутрішньовенне введення вориконазолу.
Частота фототоксичних реакцій вища у дітей. Оскільки були повідомлення про розвиток плоскоклітинної карциноми (ПКК), для цієї популяції пацієнтів виправданим є вжиття суворих заходів щодо захисту від сонячних променів. Дітям, у яких спостерігається фотостаріння шкіри, наприклад лентигіноз або ефеліди, рекомендується уникати впливу сонячних променів та обстежуватися у дерматолога навіть після припинення лікування.

Передозування.
Існують дані щодо трьох випадків випадкового передозування. Усі випадки сталися серед дітей, які отримали внутрішньовенну дозу вориконазолу, що до п'яти разів перевищує рекомендовану. Були повідомлення про одиничну побічну реакцію світлобоязні, що тривала 10 хвилин.

Відомого антидоту вориконазолу немає.
Вориконазол підлягає гемодіалізу з кліренсом 121 мл/хв. При передозуванні гемодіаліз може допомогти вивести вориконазол з організму.

Побічні реакції.
Побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше, були порушення зору, пірексія, висип, блювання, нудота, діарея, головний біль, периферичний набряк, аномальні функціональні проби печінки, респіраторний дистрес-синдром та біль у животі.
Тяжкість побічних реакцій зазвичай була від легкого до помірного ступеня. Жодна клінічно значима різниця не спостерігалася при аналізі за віком, расою або статтю.
Побічні реакції наведені за системами і класами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 і < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 і < 1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).
У межах кожного групування за частотою, побічні реакції представлено в порядку зменшення тяжкості.
Інфекції та інвазії: часто –синусит; нечасто – псевдомембранний коліт.
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): невідомо – плоскоклітинна карцинома*.
З боку системи крові: 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.
З боку метаболізму: дуже часто – периферичний набряк; 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, дизгевзія; рідко – печінкова енцефалопатія, синдром Гієна-Барре, ністагм.
З боку органів зору: дуже часто – погіршення 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: нечасто – зниження слуху, вертиго, шум у вухах.
З боку серцево-судинної системи: часто – надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія, артеріальна гіпотензія, флебіт; нечасто – фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, надшлуночкова тахікардія, тромбофлебіт, лімфангіт; рідко – шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм.
З боку дихальної системи: дуже часто – утруднене дихання[9]; часто – гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів.
З боку травного тракту: дуже часто – біль у животі, нудота, блювання, діарея; часто – диспепсія, запор, хейліт, гінгівіт; нечасто – панкреатит, дуоденіт, глосит, набряк язика, перитоніт, гастроентерит.
З боку гепатобіліарної системи: дуже часто – відхилення від норм 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, макулопапульозний висип, свербіж, алопеція, еритема; нечасто – синдром Стівенса-Джонсона[8], фототоксичність, пурпура, кропив’янка, алергічний дерматит, папульозні висипання, макульозні висипання, екзема; рідко – токсичний епідермальний некроліз[8], медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS)[8], ангіоневротичний набряк, актинічний кератоз*, псевдопорфирія, мультиформна еритема, псоріаз, медикаментозна токсидермія; невідомо – шкірний червоний вовчак*, ластовиння*, лентиго*.

З боку кістково-м'язової системи: часто – біль у спині; нечасто – артрит; невідомо – періостит*.
З боку сечовидільної системи: часто – гостри ниркова недостатність, гематурія; нечасто – некроз ниркових канальців, протеїнурія, нефрит.
Загальні порушення: дуже часто – пірексія; часто – біль у грудях, набряк обличчя[11], озноб, астенія; нечасто – грипоподібні захворювання.
Лабораторні показники: 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. пункт «Погіршення зору» в розділі «Побічні реакції».
[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 порожнини рота.

Опис деяких побічних реакцій
Порушення зору
Порушення зору при прийомі вориконазолу є дуже частими. У терапевтичних дослідженнях порушення зору, пов'язані з лікуванням вориконазолом, були дуже частими (зокрема нечіткість зору, фотофобія, хлоропсія, хроматопсія, кольорова 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). У цих дослідженнях під час короткострокового та довгострокового лікування приблизно у 21 % пацієнтів спостерігалися змінене/посилене зорове сприйняття, розмитість зору, зміна кольоросприйняття або світлобоязнь. Ці порушення зору були тимчасовими та повністю оборотними, більшість з яких спонтанно минали протягом 60 хвилин. Жодні клінічно значимі довготривалі зорові ефекти не спостерігалися. Були підтвердження послаблення цих явищ при неодноразовому прийомі вориконазолу. Порушення зору були зазвичай легкого ступеня, що рідко призводили до припинення прийому препарату та не супроводжувалися довготривалими ускладненнями. Порушення зору можуть бути викликані більш високими плазмовими концентраціями та/або дозами.
Механізм дії невідомий, хоча місцем дії найчастіше є сітківка. Під час дослідження за участю здорових добровольців, у якому вивчався вплив вориконазолу на функцію сітківки, вориконазол викликав зменшення амплітуди хвиль на електроретинограмі (ЕРГ). Зміни на ЕРГ не тривали довше 29 днів лікування та були повністю оборотними після відміни вориконазолу.
В період постмаркетингового застосування вориконазолу були зареєстровані повідомлення про тривалі візуальні небажані явища.
Дерматологічні реакції
Дерматологічні реакції були частими у пацієнтів, які отримували лікування вориконазолом, проте ці пацієнти мали тяжкі фонові захворювання та приймали різноманітні супутні лікарські засоби. Більшість висипів були легкого або помірного ступеня тяжкості. У рідкісних випадках у пацієнтів виникали тяжкі шкірні реакції, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона (нечасто), токсичний епідермальний некроліз (рідко), медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS) (рідко) та мультиформна еритема (рідко), під час лікування препаратом Вориконазол-Віста.
Якщо у пацієнта виникає висип, його стан слід ретельно контролювати. Слід припинити прийом вориконазолу, якщо ураження прогресує. Були

повідомлення про реакції фоточутливості, такі як ефеліди, лентиго та актинічний кератоз, особливо під час довготривалої терапії.
Були повідомлення про плоскоклітинну карциному шкіри у пацієнтів, які приймали Вориконазол протягом тривалих періодів часу; механізм цього явища не встановлено.
Функціональні проби печінки. При застосуванні вориконазолу в ході клінічної програми загальна частота випадків підвищення у > 3 рази від верхньої межі норми (не обов'язково вважалося побічною реакцією) рівня трансаміназ становила 18,0 % у дорослих і 25,8 % 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»).
Профілактика.
У відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні застосування вориконазолу та 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. У цілому профіль безпеки вориконазолу в дітей був аналогічним такому в дорослих. Однак спостерігалася тенденція, пов'язана з частішим виявленням підвищення рівня печінкових ферментів у дітей порівняно з дорослими (частота підвищення рівнів трансаміназ у дітей становила 14,2 % порівняно з 5,3 % у дорослих), відмічена у клінічних дослідженнях як побічна реакція. Постмаркетинговий досвід вказує на те, що у дітей частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими. Повідомлялося про наступні побічні реакції, причинно-наслідковий зв'язок яких із вориконазолом не може бути виключений: реакції фоточутливості , аритмія , панкреатит, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів, висипання та набряк диска зорового нерва. Також повідомлялося про розвиток панкреатиту у дітей при застосуванні препарату в постмаркетинговий період.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням цього лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка.
По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 1 блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. К/Кастелло, nº1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія
(відповідальний за випуск серії)