Вифенд (лиофилизат)



Код АТХ:

- J02AC03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Вориконазол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого цвета.

	1 фл. (3.4 г)
вориконазол	200 мг

Вспомогательные вещества: натриевая соль сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина (SBECD).

3.4 г - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного грибковым цитохромом Р450, эта реакция является ключевым этапом биосинтеза эргостерола.

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

Клиническая эффективность вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных Aspergillus spp. (включая Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans), Candida spp. (включая штаммы Candida albicans, Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida inconspicua, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis и Candida guillermondii), Scedosporium spp. (включая Scedosporium apiospermum

/Pseudoallescheria boydii/, Scedosporium prolifecans) и Fusarium spp.

Другие грибковые инфекции, при которых применялся препарат (часто с частичным или полным ответом), включали в себя отдельные случаи инфекций, вызванных Alternaria spp., Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium spp., Coccidoides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. (включая Penicillium marneffei), Philaphora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis и Trychosporon spp. (включая Trychosporon beigelii).

In vitro продемонстрирована активность вориконазола в отношении клинических штаммов Acremonium spp., Alternaria spp., Bipolaris spp., Cladophialophora spp., Histoplasma capsulatum. Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0.05 до 2 мкг/мл.

In vitro выявлена активность вориконазола в отношении Curvularia spp. и Sporothrix spp., однако клиническое значение ее неизвестно.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Распределение

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение AUC. При в/в введении ударных доз концентрации в плазме приближаются к равновесным в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза/сут в средних (не в ударных) дозах, то происходит кумуляция препарата, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

Расчетный V_d вориконазола в равновесном состоянии составляет 4.6 л/кг, что указывает на активное распределение препарата в ткани. Связывание с белками плазмы составляет 58%.

Вориконазол проникает через ГЭБ и определяется в спинномозговой жидкости.

Метаболизм и выведение

По данным исследований in vitro установлено, что вориконазол метаболизируется под действием печеночных изоферментов цитохрома P450 - CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, при этом 2C19 играет важную роль в метаболизме вориконазола. Этот фермент проявляет выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем сниженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20% пациентов азиатского происхождения и у 3-5% пациентов европеоидной и негроидной рас. Исследования у представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с активным метаболизмом AUC вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид (72% среди циркулирующих в плазме метаболитов, меченных радиоактивной меткой). Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью.

В неизмененном виде с мочой выводится менее 2% от введенной дозы препарата.

После повторного в/в введения в моче обнаруживается примерно 83% и 80% дозы (препарата с радиоактивной меткой) соответственно. Большая часть (>94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после в/в введения.

В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{1/2}$ не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол и возраст. Необходимости коррекции дозы в зависимости от пола не отмечается. Концентрации в плазме у мужчин и женщин сходны. Безопасность вориконазола у молодых и пожилых пациентов одинакова, в связи с чем коррекция дозы при применении у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек. Связывание с белками плазмы сходно у больных с различной степенью почечной недостаточности. У пациентов с умеренными или выраженными нарушениями функции почек (уровень креатинина в сыворотке ≥220 мкмоль/л или 2.5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества (SBECD), входящего в состав лиофилизата для приготовления раствора для инъекций.

Нарушение функции печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) нет.

Показания к применению:

— инвазивный аспергиллез;

— тяжелые инвазивные формы кандидозных инфекций (включая Candida krusei);

— кандидоз пищевода;

— тяжелые грибковые инфекции, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp.;

— тяжелые грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам;

— профилактика прорывных грибковых инфекций у пациентов с лихорадкой из групп высокого риска (реципиенты аллогенного костного мозга, больные с рецидивом лейкоза).

Относится к болезням:

- Инфекции
- Лейкоз
- Лихорадка

Противопоказания:

— одновременный прием лекарственных средств – субстратов CYP3A4 – терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида и хинидина;

— одновременный прием сиролимуса;

— одновременный прием с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами;

— одновременный прием с ритонавиром;

— одновременный прием с эфавирензом;

— одновременный прием с алкалоидами спорыньи (эрготамином, дигидроэрготамином);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

С *осторожностью* назначают препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, с тяжелой почечной недостаточностью, а также при повышенной чувствительности к другим лекарственным средствам – производным азолов. Безопасность и эффективность у детей младше 2 лет не установлены.

Способ применения и дозы:

Парентерально Вифенд вводят только в виде инфузии со скоростью не более 3 мг/кг/ч в течение 1-2 ч. Раствор нельзя вводить в/в струйно.

Взрослым Вифенд назначают в/в в первые сутки в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы в первый день терапии добиться концентрации вориконазола в плазме крови близкой к равновесной.

Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (96%), при наличии клинических показаний возможен переход с парентерального введения на прием внутрь.

Показания	**В/в введение**
Насыщающая доза (в первые 24 ч)	
При всех показаниях	6 мг/кг каждые 12 ч
Поддерживающие дозы (после первых 24 ч)	
Профилактика прорывных инфекций	3 мг/кг каждые 12 ч
Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции, инвазивный аспергиллез	4 мг/кг каждые 12 ч
Инфекции, вызванные Scedosporium и Fusarium	4 мг/кг каждые 12 ч
Другие серьезные инфекции, вызванные плесневыми грибами	4 мг/кг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Нет рекомендаций

Подбор дозы

При недостаточной эффективности проводимой терапии поддерживающая доза для в/в введения может быть увеличена до 4 мг/кг каждые 12 ч.

При непереносимости препарата в этой более высокой дозе ее снижают до 3 мг/кг каждые 12 ч.

При одновременном применении с рифабутином или фенитоином поддерживающую дозу Вифенда для в/в введения повышают до 5 мг/кг каждые 12 ч.

Длительность терапии зависит от клинического эффекта и результатов микологического исследования.

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

При назначении Вифенда в виде инфузии следует учитывать, что у **пациентов с умеренными или выраженными нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/мин)** происходит накопление вспомогательного вещества (SBECD). Этой категории пациентов Вифенд следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, при этом необходимо регулярно контролировать уровень креатинина, в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием препарата внутрь.

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, 4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части вориконазола и не требует коррекции дозы. SBECD выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

При **остром повреждении печени** с повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) коррекция дозы препарата не требуется, но следует контролировать состояние функции печени с целью выявления дальнейшего повышения активности трансаминаз.

При **циррозе печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью)** рекомендуют назначать Вифенд в стандартной ударной дозе, а поддерживающую дозу уменьшать в 2 раза.

Пациентам с выраженными нарушениями функции печени Вифенд можно назначать только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, в этом случае необходимо постоянно контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности препарата.

Опыт применения препарата Вифенд у **детей** ограничен, что затрудняет выбор оптимального режима дозирования.

Схемы применения препарата у **детей в возрасте от 2 до 12 лет**, использованные в фармакокинетических исследованиях, представлены в таблице.

Доза	**В/в введение**
Насыщающая доза (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	4 мг/кг каждые 12 ч

Переносимость более высоких доз у детей не изучена.

Для **детей в возрасте от 12 лет до 16 лет** режим дозирования препарата такой же, как для взрослых.

Правила приготовления раствора для инфузий

Флаконы предназначены для однократного применения. Содержимое одного флакона растворяют в 19 мл воды для инъекций. В результате получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего 10 мг/мл вориконазола. Если растворитель не поступает во флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата добавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии, в результате получают готовый инфузионный раствор с концентрацией вориконазола от 0.5 до 5 мг/мл.

Масса тела (кг)	**Объемы концентрата Вифенда (10 мг/мл), необходимые для приготовления:**		
	Доза 3 мг/кг, мл (число флаконов)	**Доза 4 мг/кг, мл (число флаконов)**	**Доза 6 мг/кг, мл (число флаконов)**
30	9.0 (1)	12 (1)	18 (1)
35	10.5 (1)	14 (1)	21 (2)
40	12.0 (1)	16 (1)	24 (2)
45	13.5 (1)	18 (1)	27 (2)
50	15.0 (1)	20 (1)	30 (2)
55	16.5 (1)	22 (2)	33 (2)
60	18.0 (1)	24 (2)	36 (2)

65	19.5 (1)	26 (2)	39 (2)
70	21.0 (2)	28 (2)	42 (3)
75	22.5 (2)	30 (2)	45 (3)
80	24.0 (2)	32 (2)	48 (3)
85	25.5 (2)	34 (2)	51 (3)
90	27.0 (2)	36 (2)	54 (3)
95	28.5 (2)	38 (2)	57 (3)
100	30.0 (2)	40 (2)	60 (3)

Стерильный лиофилизат не содержит консерванта и предназначен для однократного применения. С микробиологической точки зрения препарат следует вводить немедленно. Восстановленный раствор можно хранить не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C в том случае, если раствор был приготовлен в контролируемых асептических условиях.

Для разведения концентрата можно использовать следующие инфузионные растворы: 0.9% раствор натрия хлорида для в/в введения; сложный раствор натрия лактата для в/в введения; 5% раствор декстрозы (глюкозы) и сложный раствор натрия лактата для в/в введения; 5% раствор декстрозы (глюкозы) и 0.45% раствор натрия хлорида для в/в введения; 5% раствор декстрозы (глюкозы) для в/в введения; 5% раствор декстрозы (глюкозы) в 20 мэкв раствора хлорида калия для в/в введения; 0.45% раствор натрия хлорида для в/в введения; 5% раствор декстрозы (глюкозы) и 0.9% раствор натрия хлорида для в/в введения.

Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше, не известна.

Побочное действие:

Наиболее распространенные побочные реакции: зрительные нарушения, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе. Побочные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата и, вероятно, связанные с проводимой терапией.

Критерии оценки частоты побочных реакций: очень часто - ≥10%; часто - от ≥1% до <10%; редко – от ≥0.1% до <1%; очень редко – от 0.01% до <0.1%.

Со стороны организма в целом: очень часто – лихорадка, периферические отеки; часто – ознобы, астения, боль в груди, реакции и воспаление в месте инъекции, гриппоподобный синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – снижение АД, тромбофлебит, флебит; редко – предсердные аритмии, брадикардия, тахикардия, желудочковые аритмии, удлинение интервала QT, фибрилляция желудочков; очень редко – желудочковая тахикардия (включая трепетание желудочков), полная AV-блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе; часто – повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТ и уровня билирубина в плазме крови, желтуха, хейлит, гастроэнтерит, холестаз; редко – холецистит, холелитиаз, запор, дуоденит, диспепсия, увеличение печени, гингивит, глоссит, гепатит, печеночная недостаточность, панкреатит, отек языка, перитонит; очень редко – псевдомембранозный колит, печеночная кома. Общая частота клинически значимого повышения активности трансаминаз составляет 13.4%. Нарушения функции печени могут ассоциироваться с более высокими концентрациями в плазме крови или дозами препарата и в большинстве случаев исчезают при продолжении терапии (без изменения дозы или после ее коррекции) или при ее отмене. У пациентов с серьезными основными заболеваниями (злокачественные гематологические заболевания) на фоне применения вориконазола редко отмечались случаи тяжелой гепатотоксичности (случаи желтухи, гепатита, гепатоцеллюлярной недостаточности, приводящей к смерти).

Со стороны эндокринной системы: редко – недостаточность коры надпочечников; очень редко – гипертиреоз, гипотиреоз.

Аллергические реакции: анафилактоидные реакции, включающие приливы, лихорадку, потливость, тахикардию, стеснение в груди, одышку, обморочные состояния, зуд, сыпь; редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, дискоидная красная волчанка, многоформная эритема.

Со стороны системы кроветворения: часто – тромбоцитопения, анемия (в т.ч. макроцитарная, микроцитарная, нормоцитарная, мегалобластная, апластическая), лейкопения, панцитопения; редко – лимфаденопатия, агранулоцитоз, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, угнетение костномозгового кроветворения; очень редко – лимфангит.

Со стороны обмена веществ: часто – гипокалиемия, гипогликемия; редко – гипохолестеринемия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в спине; редко – артрит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, тремор, ажитация, парестезии; редко – атаксия, отек головного мозга, внутричерепная гипертензия, гипестезия, нистагм, обморок; очень редко – синдром Гийена-Барре, окуломоторный криз, экстрапирамидный синдром, бессонница, энцефалопатия, сонливость во время инфузии.

Со стороны дыхательной системы: часто – респираторный дистресс-синдром, отек легких, синусит.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь; часто – зуд, макуло-папулезная сыпь, фотосенсибилизация, алопеция, эксфолиативный дерматит, отек лица, пурпура; редко – экзема, псориаз. Дерматологические реакции в большинстве случаев легко или умеренно выражены. Однако при появлении сыпи пациента следует тщательно наблюдать, а при прогрессировании кожных изменений препарат следует отменить. Фоточувствительность развивается при длительном применении препарата.

Со стороны органов чувств: часто - зрительные нарушения (включая нарушение/усиление зрительного восприятия, туман перед глазами, изменение цветового восприятия, фотофобия); редко – блефарит, неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, склерит, нарушение вкусового восприятия, диплопия; очень редко – кровоизлияние в сетчатку, помутнение роговицы, атрофия зрительного нерва, гипоакузия, звон в ушах. Зрительные нарушения отмечаются часто (примерно у 30% затуманивание зрения, изменения цветового зрения, фотофобия), в большинстве случаев носят преходящий и полностью обратимый характер, исчезают спонтанно в течение 60 мин, легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо последствиям в отдаленном периоде. При повторном применении отмечается ослабление их выраженности. Механизм развития не известен, предполагается прямое воздействие вориконазола на сетчатку, что подтверждается снижением амплитуды волн на электроретинограмме при изучении влияния вориконазола на сетчатку у здоровых добровольцев. Эти изменения не нарастали при продолжении терапии в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола. Эффект более длительного (более 29 дней) применения препарата на зрительную функцию не установлен.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение уровня креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность, гематурия; редко – повышение остаточного азота мочевины, альбуминурия, нефрит; очень редко – некроз почечных канальцев.

Передозировка:

Лечение: антидот не известен, при необходимости проводят симптоматическую терапию, возможно проведение промывания желудка. Вориконазол и SBECD выводятся при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин и 55 мл/мин соответственно. В случае передозировки показано проведение гемодиализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватной информации о безопасности применения препарата при беременности нет. Вифенд не следует применять при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* на животных установлено, что вориконазол в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен.

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. Препарат не следует назначать в период лактации (грудного вскармливания), за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превосходит риск.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время всего периода терапии Вифендом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственно повышение или снижение концентраций вориконазола в плазме.

Комбинации, при которых наблюдается значительное понижение концентрации вориконазола в плазме крови

При одновременном применении с рифампицином (индуктор CYP450) в дозе 600 мг/сут C_{max} и AUC вориконазола снижаются на 93% и 96% соответственно (такая комбинация противопоказана).

При совместном применении с мощными индукторами CYP450 карбамазепином или длительно действующими барбитуратами (фенобарбиталом) возможно значительное снижение C_{max} вориконазола в плазме, хотя их взаимодействие не изучалось (такие комбинации противопоказаны).

Комбинации, при которых не требуется коррекции дозы вориконазола

При совместном применении с циметидином (неспецифический ингибитор CYP450) в дозе 400 мг 2 раза/сут C_{max} и AUC вориконазола повышаются на 18% и 23% соответственно.

Ранитидин в дозе 150 мг 2 раза/сут при совместном применении не оказывает существенного влияния на C_{max} и AUC вориконазола.

Эритромицин (ингибитор CYP3A4) при применении в дозе 1 г 2 раза/сут и азитромицин в дозе 500 мг 1 раз/сут не оказывают существенного влияния на C_{max} и AUC вориконазола.

Вориконазол ингибирует активность изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, поэтому возможно повышение концентраций в плазме лекарственных средств, которые метаболизируются этими изоферментами.

Комбинации противопоказаны

При одновременном применении вориконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом и хинидином возможно значительное повышение их концентрации в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию мерцания/трепетания желудочков.

При совместном применении вориконазол повышает C_{max} и AUC сиролимуса (2 мг однократно) на 556% и 1014% соответственно.

При одновременном применении вориконазол может вызывать повышение концентрации алкалоидов спорыньи (эрготамина и дигидроэрготамина) в плазме и развитие эрготизма.

Комбинации, при применении которых требуется постоянный клинический контроль и коррекция доз препаратов

При совместном применении у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии, вориконазол повышает C_{max} и AUC циклоспорина, по крайней мере, на 13% и 70% соответственно, что сопровождается повышением риска развития нефротоксических реакций. При назначении вориконазола больным, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.

При совместном применении вориконазол повышает C_{max} и AUC такролимуса (применяемого в дозе 0.1 мг/кг однократно) на 117% и 221% соответственно, что может сопровождаться нефротоксическими реакциями. При назначении вориконазола больным, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до 1/3 и контролировать его уровни в плазме. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.

Одновременное применение вориконазола (в дозе 300 мг 2 раза/сут) и варфарина (30 мг 1 раз/сут) сопровождалось увеличением максимального протромбинового времени до 93%. При одновременном назначении варфарина и вориконазола рекомендуется контролировать протромбиновое время.

Вориконазол при совместном применении может вызывать повышение концентрации в плазме фенпрокумона, аценокумарола (субстраты CYP2C9, CYP3A4) и увеличение протромбинового времени. Если больным, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо контролировать протромбиновое время с короткими интервалами и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.

При совместном применении вориконазол может вызывать повышение концентрации производных сульфонилмочевины (субстраты CYP2C9) - толбутамида, глипизида и глибурида в плазме и вызвать гипогликемию. При одновременном их применении необходимо тщательно контролировать уровни глюкозы в крови.

In vitro вориконазол ингибирует метаболизм ловастатина (субстрат CYP3A4). При совместном применении возможно повышение концентрации в плазме статинов, метаболизирующихся под действием CYP3A4, что может увеличить риск развития рабдомиолиза. При одновременном их применении рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы статина. Повышение концентрации статинов в плазме крови иногда сопровождалось развитием рабдомиолиза.

In vitro вориконазол ингибирует метаболизм мидазолама (субстрат CYP3A4). При совместном применении возможно повышение концентрации в плазме метаболизирующихся под действием изоферментов CYP3A4 бензодиазепинов (мидазолама, триазолама, алпразолама) и развитие пролонгированного седативного эффекта. При одновременном применении этих препаратов рекомендуется обсудить целесообразность коррекции дозы бензодиазепина.

При совместном применении вориконазол может повысить содержание алкалоидов барвинка (субстраты CYP3A4) - винкристина, винбластина в плазме и привести к развитию нейротоксических реакций. Рекомендуется обсудить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.

Комбинации, при применении которых не требуется коррекция доз препаратов

Вориконазол повышает C_{max} и AUC преднизолона (субстрат CYP3A4), применяемого в дозе 60 мг однократно, на 11% и 34% соответственно.

При одновременном применении вориконазол не оказывает существенного влияния на C_{max} и AUC дигоксина,

назначаемого в дозе 0.25 мг 1 раз/сут.

При совместном применении вориконазол не оказывает влияния на C_{max} и AUC микофеноловой кислоты, назначаемой в дозе 1 г.

Двустороннее взаимодействие

При одновременном применении с Вифендом эфавиренз (индуктор CYP450, ингибитор и субстрат CYP3A4), применяемый в дозе 400 мг 1 раз/сут в равновесном состоянии снижает C_{max} и AUC вориконазола в среднем на 61% и 77% соответственно. Вориконазол в равновесном состоянии (400 мг внутрь каждые 12 ч в первый день, затем 200 мг внутрь каждые 12 ч в течение 8 дней) повышает равновесную C_{max} и AUC эфавиренза в среднем на 38% и 44% соответственно (данная комбинация противопоказана).

При совместном применении фенитоин (субстрат CYP2C9 и мощный индуктор CYP450), применяемый в дозе 300 мг 1 раз/сут, снижает C_{max} и AUC вориконазола на 49% и 69% соответственно; а вориконазол (400 мг 2 раза/сут) повышает C_{max} и AUC фенитоина на 67% и 81% соответственно (при необходимости совместного применения следует тщательно оценить соотношение предполагаемой пользы и потенциального риска комбинированной терапии, а также тщательно мониторировать концентрацию фенитоина в плазме крови).

При совместном применении рифабутин (индуктор CYP450), применяемый в дозе 300 мг 1 раз/сут снижает C_{max} и AUC вориконазола (200 мг 1 раз/сут) на 69% и 78% соответственно. При совместном применении с рифабутином C_{max} и AUC вориконазола (350 мг 2 раза/сут) составляет соответственно 96% и 68% от показателей при монотерапии вориконазолом (200 мг 2 раза/сут). При применении вориконазола в дозе 400 мг 2 раза/сут C_{max} и AUC соответственно на 104% и 87% выше, чем при монотерапии вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза/сут. Вориконазол в дозе 400 мг 2 раза/сут повышает C_{max} и AUC рифабутина на 195% и 331% соответственно. При одновременном лечении рифабутином и вориконазолом рекомендуется регулярно проводить развернутый анализ картины периферической крови и контролировать нежелательные эффекты рифабутина (например, увеит).

При совместном применении в дозе 40 мг 1 раз/сут омепразол (ингибитор CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4) повышает C_{max} и AUC вориконазола на 15% и 41% соответственно, а вориконазол повышает C_{max} и AUC омепразола на 116% и 280% соответственно (следовательно, коррекции дозы вориконазола не требуется, а дозу омепразола следует уменьшить вдвое). Следует учесть возможность лекарственного взаимодействия вориконазола с другими ингибиторами H^+-K^+-АТФ-азы, которые являются субстратами CYP2C19.

Индинавир (ингибитор и субстрат CYP3A4), применяемый в дозе 800 мг 3 раза/сут не оказывает существенного влияния на величину C_{max} и AUC вориконазола, а вориконазол не влияет на C_{max} и AUC индинавира.

При одновременном применении с другими ингибиторами протеазы ВИЧ (субстраты и ингибиторы CYP3A4) следует тщательно контролировать состояние пациента с целью возможных токсических эффектов, т.к. исследования in vitro показали, что вориконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир, ампренавир, нелфинавир) могут взаимно ингибировать метаболизм друг друга.

При совместном применении вориконазола с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (субстраты CYP3A4, ингибиторы или индукторы CYP450) следует учитывать, что делавердин может ингибировать метаболизм вориконазола. Невирапин могут индуцировать метаболизм вориконазола, хотя данный эффект не изучен. Вориконазол, в свою очередь, может подавлять метаболизм ингибиторов обратной транскриптазы. При одновременном применении вориконазола с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы больных следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов.

Фармацевтическое взаимодействие

4.2% раствор натрия бикарбоната для в/в инфузии несовместим с инфузионным раствором вориконазола.

Инфузию вориконазола не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными средствами, включая препараты для парентерального питания. Однако Вифенд может вводиться одновременно с полным парентеральным питанием через отдельный вход многоканального катетера. Одновременно с введением вориконазола не следует проводить инфузии препаратов крови и растворов электролитов.

Данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением перечисленных в правилах для приготовления инфузионного раствора.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом терапии необходимо скорректировать такие электролитные нарушения как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.

Взятие проб для культурального и других лабораторных исследований (серологических, гистопатологических) с целью выделения и идентификации возбудителей следует производить до начала лечения. Терапию можно начать до получения результатов лабораторных исследований, а затем при необходимости скорректировать. Выделены клинические штаммы, обладающие пониженной чувствительностью к вориконазолу. Однако повышенные МПК не всегда позволяют предсказать клиническую неэффективность: известны случаи, когда вориконазол был эффективен

при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к другим азолам. Оценить корреляцию между активностью in vitro и клиническими результатами лечения трудно, учитывая сложность больных, которых включали в клинические исследования; значения пограничных концентраций вориконазола, позволяющих оценивать чувствительность к этому препарату, не установлены.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола может приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ, что сопровождается редкими случаями мерцания-трепетания желудочков у пациентов со множественными факторами риска (кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которая могла способствовать развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы). Пациентам с данными потенциально проаритмическими состояниями вориконазол должен назначаться с осторожностью.

Гепатотоксичность

Нежелательные явления со стороны печени, наблюдавшиеся при лечении вориконазолом, в основном появлялись у больных с серьезными заболеваниями (главным образом злокачественными опухолями крови). У больных без каких-либо факторов риска наблюдаются преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно обратимы и проходят после прекращения лечения. Во время лечения вориконазолом следует регулярно контролировать функцию печени (включая печеночные пробы и уровень билирубина). При появлении клинических признаков заболевания печени следует обсудить целесообразность прекращения терапии.

Нежелательные реакции со стороны почек

У тяжелых больных, получавших вориконазол и другие нефротоксические препараты и имевших сопутствующие заболевания, наблюдали случаи развития острой почечной недостаточности. В период применения препарата следует контролировать показатели функции почек (в т.ч. уровень креатинина в сыворотке крови).

Инфузионные реакции

При выраженных инфузионных реакциях следует обсудить целесообразность продолжения инфузионного введения Вифенда.

Дерматологические реакции

При прогрессировании дерматологических реакций препарат следует отменить. Пациенты, применяющие Вифенд, должны избегать пребывания на солнце и УФ-облучения.

Фенитоин

При необходимости совместного применения Вифенда и фенитоина следует тщательно оценить предполагаемую пользу и потенциальный риск от комбинированной терапии и постоянно мониторировать концентрацию фенитоина в плазме крови.

Рифабутин

При необходимости совместного применения Вифенда и рифабутина следует тщательно оценить предполагаемую пользу и потенциальный риск от комбинированной терапии и проводить ее под контролем картины периферической крови, а также других возможных нежелательных эффектов рифабутина.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Вифенда у **детей младше 2 лет** не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку препарат может вызвать преходящие нарушения зрения, включая туман перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию, то при появлении таких реакций пациенты не должны заниматься потенциально опасными видами деятельности, такими как, например, управление автомобилем или использование сложной техники. На фоне применения Вифенда пациенты не должны водить автомобиль в темное время суток.

При нарушениях функции почек

Нет необходимости в коррекции режима дозирования Вифенда для приема внутрь у пациентов с нарушениями функции почек. При назначении Вифенда в виде инфузии следует учитывать, что у пациентов с умеренными или выраженными нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/мин) происходит накопление вспомогательного вещества (SBECD). Этой категории пациентов Вифенд следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, при этом необходимо регулярно контролировать уровень креатинина, в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием препарата внутрь.

Вориконазол выводится при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин, 4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению значительной части вориконазола и не требует коррекции дозы. SBECD выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

При нарушениях функции печени

При остром повреждении печени с повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) коррекция дозы препарата не требуется, но следует контролировать состояние функции печени с целью выявления дальнейшего повышения активности трансаминаз.

У пациентов с циррозом печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) рекомендуют назначать Вифенд в стандартной ударной дозе, а поддерживающую дозу уменьшать в 2 раза.

Пациентам с выраженными нарушениями функции печени Вифенд можно назначать только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, в этом случае необходимо постоянно контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности препарата.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность у детей младше 2 лет не установлены.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок - 3 года.

Восстановленный раствор для инфузий следует хранить при температуре от 2° до 8°С не более 24 ч.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Vifend_liofilizat