Вориконазол-Тева



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, сгравировкой "TEVA" на одной стороне и "5290" - на другой.

	1 таб.
вориконазол	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 250 мг, крахмал прежелатинизированный - 86 мг, кроскармеллоза натрия - 42 мг, повидон K30 - 16 мг, магния стеарат - 6 мг, опадрай II 85F18378 белый (поливиниловый спирт - 7.2 мг, титана диоксид (E171) - 4.5 мг, макрогол 3350 - 3.636 мг, тальк - 2.664 мг).

30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковое средство, производное триазола. Механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного грибковым цитохромом P450, 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 наблюдался частичный или полный противогрибковый эффект, включали 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.

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение AUC. Увеличение дозы с 200 мг 2 раза/сут до 300 мг 2 раза/сут приводит к увеличению AUC в среднем в 2.5 раза. При в/в введении или приеме внутрь ударных доз концентрации в плазме приближаются к равновесным в течение первых 24 ч. При кратности применения 2 раза/сут в средних (не в ударных) дозах происходит кумуляция активного вещества, а C_{ss} достигаются в большинстве случаев к 6 дню.

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь; C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96%, при повторном приеме с пищей с большим содержанием жиров C_{max} и AUC снижаются на 34% и 24% соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

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

Вориконазол проникает через ГЭБ и определяется в спинномозговой жидкости.

По данным исследований in vitro установлено, что вориконазол метаболизируется при участии печеночных изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, при этом CYP2C19 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% европейцев и чернокожих. 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%.

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

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При повторном приеме внутрь C_{max} и AUC у здоровых молодых женщин были на 83% и 113% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет.

При повторном приеме препарата внутрь C_{max} и AUC у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61% и 86% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет).

Средние C_{ss} в плазме у детей, получающих вориконазол в дозе 4 мг/кг каждые 12 ч, сопоставимы с таковыми у взрослых, получающих вориконазол в дозе 3 мг/кг каждые 12 ч. Средняя концентрация была 1186 нг/мл у детей и 1155 нг/мл у взрослых. В связи с этим рекомендуемая поддерживающая доза у детей в возрасте от 2 до 12 лет составляет 4 мг/кг каждые 12 ч.

При однократном приеме препарата внутрь в дозе 200 мг у пациентов с нормальной функцией почек и пациентов от легких (КК 41-60 мл/мин) до тяжелых (КК менее 20 мл/мин) нарушений функции почек фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушений. Связывание с белками плазмы сходно у больных с различной степенью почечной недостаточности.

После однократного приема внутрь в дозе 200 мг AUC вориконазола у пациентов с легкой или умеренно выраженной степенью тяжести цирроза печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) на 233% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы.

При повторном приеме внутрь AUC вориконазола сопоставима у больных с умеренно выраженным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), получавших поддерживающую дозу 100 мг 2 раза/сут, и у пациентов с нормальной

функцией печени, получавших вориконазол в дозе 200 мг 2 раза/сут.

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 рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов; одновременный прием ритонавира; одновременный прием эфавиренза; одновременный прием алкалоидов спорыньи (эрготамина, дигидроэрготамина); повышенная чувствительность к вориконазолу.

Способ применения и дозы:

Применяют внутрь или парентерально в виде инфузии.

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, возраста и массы тела пациента, схемы лечения.

Побочное действие:

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; очень редко – наджелудочковая тахикардия, полная AV-блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии, желудочковая тахикардия (включая трепетание желудочков), удлинение интервала QT, фибрилляция желудочков.

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, холестаз; редко – холецистит, холелитиаз, запор, дуоденит, диспепсия, увеличение печени, гингивит, глоссит, гепатит, печеночная недостаточность, панкреатит, отек языка, перитонит; очень редко – псевдомембранозный колит, печеночная кома. 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: редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, многоформная эритема. При в/в инфузии описаны анафилактоидные реакции, включающие приливы, лихорадку, потливость, тахикардию, чувство стеснения в груди, одышку, обморочные состояния, зуд, сыпь.

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, гипостезия, нистагм, головокружение, обморок; очень редко – синдром Гийенна-Барре, окуломоторный криз, эсктрапирамидный синдром.

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 – псориаз; очень редко – дискоидная красная волчанка.

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.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых исследований по безопасности применения вориконазола при беременности не проводилось. В *экспериментальных исследованиях* на животных установлено, что вориконазол в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека не известен.

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось.

Вориконазол не следует применять при беременности и в период лактации, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

В период лечения женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

При одновременном применении с вориконазолом, ритонавир (индуктор изоферментов CYP, ингибитор и субстрат CYP3A4) в дозе 400 мг каждые 12 ч снижал C_{max} в равновесном состоянии и AUC вориконазола, принимаемого внутрь, в среднем на 66% и 82% соответственно. Эффект более низких доз ритонавира на концентрации вориконазола пока не известен. Установлено, что повторное применение вориконазола внутрь не оказывает выраженного эффекта на C_{max} в равновесном состоянии и AUC ритонавира, также принимаемого повторно (одновременное применение вориконазола и ритонавира в дозе 400 мг каждые 12 ч противопоказано).

При совместном применении с мощными индукторами изоферментов CYP карбамазепином или длительно действующими барбитуратами (фенобарбиталом) возможно значительное снижение C_{max} вориконазола в плазме, хотя их взаимодействие не изучалось. Такая комбинация противопоказана.

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

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

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 (комбинация противопоказана).

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

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

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 применении вориконазола у пациентов, получающих циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина в 2 раза и контролировать его уровни в плазме. После отмены вориконазола необходимо контролировать уровни 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 применении вориконазола у пациентов, получающих 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 протромбинового времени. При применении вориконазола у пациентов, получающих препараты кумарина, 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 глибенкламида 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.

In vitro вориконазол ингибирует метаболизм мидазолама (субстрат CYP3A4). При совместном применении возможно повышение концентрации в плазме метаболизирующихся под действием 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.

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

При одновременном применении с вориконазолом, эфавиренз (субстрат CYP3A4, по данным ряда исследований в зависимости от дозы - ингибитор или индуктор 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 (такая комбинация противопоказана).

При совместном применении фенитоин (субстрат CYP2C9 и мощный индуктор изоферментов цитохрома P450), 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 уровни фенитоина в плазме).

При совместном применении рифабутин (индуктор цитохрома P450), 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 в 2 раза). Следует учесть возможность лекарственного взаимодействия вориконазола с другими ингибиторами H^+-K^+-АТФ-азы, которые являются субстратами CYP2C19.

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.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, с тяжелой почечной недостаточностью (при парентеральном введении), а также при повышенной чувствительности к другим лекарственным средствам – производным азолов.

Перед началом лечения требуется коррекция электролитных нарушений (гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии).

Забор 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.

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). У пациентов с данными потенциально проаритмическими состояниями вориконазол следует применять с осторожностью.

В период лечения следует регулярно контролировать функцию печени (при появлении клинических признаков заболевания печени следует обсудить целесообразность прекращения терапии), функцию почек (в т.ч. уровень креатинина в сыворотке крови).

При прогрессировании дерматологических реакций препарат следует отменить.

В период лечения пациенты, получающие вориконазол, должны избегать пребывания на солнце и УФ-облучения.

При одновременном применении вориконазола у пациентов, получающих циклоспорин и такролимус, следует провести коррекцию дозы последних и контролировать их концентрацию в плазме. После отмены вориконазола следует оценить концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме и при необходимости повысить их дозу.

При необходимости совместного применения вориконазола и фенитоина следует тщательно оценить предполагаемую пользу и потенциальный риск комбинированной терапии и постоянно мониторировать уровень фенитоина.

При необходимости совместного применения вориконазола 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.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку вориконазол может вызвать преходящие нарушения зрения, включая затуманивание зрения, 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 вориконазола пациенты не должны водить автомобиль в темное время суток.

Источник: http://drugs.thead.ru/Vorikonazol-Teva