Вориконазол Канон



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:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе - почти белого цвета.

	1 таб.
вориконазол	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 81 мг, кроскармеллоза натрия 18 мг, маннитол 83 мг, магния стеарат 3 мг, целлюлоза микрокристаллическая 65 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 13 мг, в т. ч.: поливиниловый спирт 6.097 мг, макрогол 3.068 мг, тальк 2.262 мг, титана диоксид 1.573 мг.

2 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (4) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (8) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (5) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (10) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (4) - пачки картонные.
15 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе - почти белого цвета.

	1 таб.
вориконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 30 мг, кроскармеллоза натрия 5.5 мг, маннитол 30 мг, магния стеарат 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 23.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 4 мг, в т. ч.: поливиниловый спирт 1.876 мг, макрогол 0.944 мг, тальк

0.696 мг, титана диоксид 0.484 мг.

2 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (4) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (8) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (5) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (10) - пачки картонные.
20 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (5) - пачки картонные.
28 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.
28 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.
30 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Вориконазол - противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибироваиием деметилирования 14 альфа-стерола, опосредованного грибковым цитохромом Р450 - ключевого этапа биосинтеза эргостерола.

In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении Candida spp. (включая штаммы C. krusei, C. glabrata и C. albicans), Aspergillus sp., Scedosporium spp., Fusarium spp. Клиническая эффективность вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных Aspergillus spp., включая A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans), Candida spp., включая C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, а так же в отношении ограниченного числа штаммов C. dubliniensis, C. inconspicua, C. guillermondii, Scedosporium spp., включая S. apiospermum, S. prolifecans и Fusarium spp. Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол включали в себя отдельные случаи инфекций, вызваны 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 P. marneffei, Philaphora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis и Trychosporon spp., включая T. beigelii. Продемонстрирована активность вориконазола in vitro в отношении клинических штаммов Acremonium spp., Alternaria spp., Bipolaris spp., Cladophialophora spp., liistoplasma capsulatum. Выявлена также активность вориконазола in vitro в отношении Curvularia spp. и Sporothrix spp., однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.

Фармакокинетика

Общая характеристика: фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью. Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_t). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению AUC_t в среднем в 2,5 раза. При приеме внутрь насыщающих доз вориконазола его концентрации в плазме крови приближаются к равновесным в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к шестому дню у большинства пациентов.

Всасывание и распределение: вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь; C_{max} достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96%. При повторном приеме вориконазола с жирной пищей C_{max} и AUC_t снижаются на 34% и 24%, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока. Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет 58%. Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в спинномозговой жидкости.

Метаболизм: вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермепт CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем, пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20% представителей азиатского происхождения и у 3-5%представителей европеоидной и негроидной рас. Установлено, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC_t вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с высоким метаболизмом AUC_t вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных.

Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет 72% от общего количества циркулирующих в плазме крови метаболитов с радиоактивной меткой. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не вносит вклад в эффект вориконазола.

Выведение: вориконазол выводится в виде метаболитов; в неизмененном виде почками выводится менее 2% от введенной дозы вориконазола. После повторного приема внутрь в моче обнаруживается около 83% дозы вориконазола. Большая часть (> 94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ вориконазола 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 особых групп пациентов

Пол: при повторном применении препарата внутрь C_{max} и AUC_t у здоровых молодых женщин были на 83% и 113%, соответственно, выше, чем у молодых здоровых мужчин. Значимых различий C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100% выше, чем у мужчин после приема препарата в виде таблеток. Необходимости коррекции дозы в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме у мужчин и женщин сходны.

Возраст: при повторном приеме вориконазола внутрь C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61% и 86%, соответственно, выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC_t у здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18-45 лет) нет. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Дети: для достижения у детей концентрации вориконазола, сопоставимой с таковой при введении поддерживающей дозы вориконазола для приема внутрь взрослым 200 мг 2 раза в сутки, для детей требуется такая же доза вориконазола для приема внутрь (200 мг 2 раза в сутки, вне зависимости от массы тела). Не требуется введение насыщающей дозы, а также коррекция дозы вориконазола в зависимости от возраста для детей внутри возрастного диапазона от 2 до 12 лет. Тем не менее, биодоступность препарата при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте.

Нарушение функции почек: при однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг пациентам с нормальной функцией почек и пациентам с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови примерно одинаково у пациентов с различной степенью почечной недостаточности.

Нарушение функции печени: после однократного приема внутрь в дозе 200 мг AUC_t вориконазола у пациентов с легкой или средней степенью тяжести цирроза печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) была на 233% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связь вориконазола с белками плазмы. При многократном приеме препарата внутрь AUC_t вориконазола сопоставима у пациентов со средней степенью тяжести цирроза печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет.

Показания к применению:

— инвазивный аспергиллез;

— тяжелые инвазивные формы кандидоза (включая C. krusei);

— кандидоз пищевода;

— кандидемия у пациентов без нейтропении;

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

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

— профилактика "прорывных" грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией из группы высокого риска (реципиенты аллогенного костного мозга, пациенты с рецидивом лейкоза).

Относится к болезням:

- Инфекции
- Лейкоз
- Лихорадка

Противопоказания:

— гиперчувствительность к вориконазолу или любому другому компоненту препарата.

— дети в возрасте младше 3 лет (для данной лекарственной формы).

— одновременное применение препарата Вориконазол Канон и терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида, хинидина, сиролимуса, рифампицина, карбамазепина, длительно действующих барбитуратов (фенобарбитал), алкалоидов спорыньи (эрготамина, дигидроэрготамина), эфавиренза (400 мг и выше 1 раз в сутки), ритонавира (400 мг и выше, 2 раза в сутки), рифабутина, а также зверобоя продырявленного противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

Повышенная чувствительность к другим препаратам — производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.

Препарат Вориконазол Канон следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, необходимо контролировать и при необходимости, корректировать до начала терапии препаратом Вориконазол Канон или во время терапии.

Способ применения и дозы:

Внутрь, за 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды.

Взрослые и дети с 12 лет: назначение препарата Вориконазол Канон следует начинать с рекомендуемой насыщающей дозы, чтобы уже в первый день добиться концентрации в плазме крови, близкой к равновесной.

	Пациенты с массой тела 40 кг и более	**Пациенты с массой тела менее 40 кг**
Насыщающая доза - все показания (первые 24 ч)	400 мг каждые 12 ч (в первые 24 ч)	200 мг каждые 12 ч (в первые 24 ч)
Поддерживающая доза - все показания (после первых 24 ч)	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы: при недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вориконазол Канон может быть увеличена до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена до 150 мг каждые 12 ч.

Если пациент не переносит препарат в высокой дозе (300 мг каждые 12 ч), то поддерживающую дозу постепенно снижают до 200 мг по 50 мг каждые 12 ч (для пациентов с массой тела менее 40 кг - по 100 мг каждые 12 ч).

Фенитоин можно применять одновременно с препаратом Вориконазол Канон, если поддерживающую дозу последнего увеличивают с 200 мг до 400 мг каждые 12 ч (со 100 мг до 200 мг каждые 12 ч у пациентов с массой тела менее 40 кг).

При одновременном применении вориконазола и эфавиренза (в дозе 300 мг 1 раз в сутки) поддерживающую дозу препарата Вориконазол Канон следует увеличить до 400 мг каждые 12 ч.

Нарушение функции почек: Коррекции дозы вориконазола у пациентов с легкой до тяжелой степени нарушением функции почек не требуется.

Нарушение функции печени: при остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль за показателями функции печени. Пациентам с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу препарата Вориконазол Канон, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени препарат Вороконазол Канон следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.

Пожилые пациенты: коррекция дозы у пожилых людей не требуется.

Дети: Препарат в виде таблеток назначают детям в том случае, если ребенок может глотать таблетки.

Рекомендуемая доза для **детей от 3 до 12 лет:** Если ребенок может глотать таблетки, то дозу округляют до ближайшей дозы в мг/кг, кратной 50 мг, и назначают в виде целых таблеток. Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 3 до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг:

Насыщающая доза (первые 24 ч)	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)

Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола у детей не изучались.

Рекомендации по применению вориконазола у детей даются на основании исследований его применения в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Биоэквивалентность вориконазола в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и таблеток при применении у детей не изучалась. Учитывая, что у детей замедлено прохождение пищи через ЖКТ, вполне вероятно, что всасывание вориконазола при приеме внутрь будет иным, чем у взрослых. Применение вориконазола у детей в возрасте от 3 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось.

Коррекция дозы: При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную дозу 350 мг).

Побочное действие:

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:

очень часто — ≥ 1/10

часто — от ≥1/100 до < 1/10

нечасто — от ≥1/1000 до <1/100

редко — от ≥ 1/10000 до <1/1000

очень редко — < 1/10000, включая отдельные сообщения.

Лабораторные показатели: часто — нарушение функции печени (включая повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации билирубина), повышение концентрации креатинина в плазме крови; нечасто — удлинение интервала QT, повышение остаточного азота мочевины, гиперхолестеринемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто — периферические отеки; часто — снижение АД, тромбофлебит, флебит; нечасто — фибрилляция желудочков, желудочковая аритмия, обморок, предсердная аритмия, наджелудочковая аритмия, наджелудочковая тахикардия, брадикардия, тахикардия; редко — желудочковая тахикардия (включая трепетание желудочков), желудочковая тахисистолическая аритмия типа «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии, лимфангит.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто — панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, тромбоцитопения, лейкопения, пурпура, анемия (в том числе, макроцитарная, микроцитарная, нормоцитарная, мегалобластная, апластическая); нечасто — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лимфаденопатия, агранулоцитоз, эозинофилия.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение, спутанность сознания, ажитация, тремор, парестезии; нечасто — отек головного мозга, атаксия, диплопия, вертиго, гипестезия; редко — судороги, энцефалопатия, синдром Гийена-Барре, экстрапирамидные расстройства, сонливость во время инфузии, периферическая нейропатия.

Со стороны органа зрения: очень часто — зрительные нарушения (включая нарушение/усиление зрительного восприятия, возникновение «пелены» перед глазами, изменение цветового восприятия, фотофобия); нечасто — отек соска зрительного нерва, склерит, блефарит, неврит зрительного нерва, нистагм; редко — кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы, окулогирный криз.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто — гипоакузия, шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: часто — острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, нарушение дыхания, боль в груди.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе; нечасто — запор, дуоденит, диспепсия,

гингивит, глоссит, панкреатит, отек языка, перитонит; редко — нарушение вкусового восприятия.

Со стороны мочеполовой системы: часто — острая почечная недостаточность, гематурия; нечасто — альбуминурия, нефрит; редко — некроз почечных канальцев.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — сыпь; часто — отек лица, зуд, макулопапулезная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, фотосенсибилизация, алопеция, эксфолиативный дерматит, хейлит, эритема; нечасто — синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, фиксированная лекарственная сыпь, экзема, псориаз, крапивница; редко —дискоидная красная волчанка, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, псевдопорфирия; частота неизвестна — плоскоклеточный рак.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто — боль в спине; нечасто — артрит; редко — гипертония; частота неизвестна — периостит.

Со стороны эндокринной системы: нечасто — недостаточность коры надпочечников; редко — гипертиреоз, гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания: часто — гипокалиемия, гипогликемия.

Инфекции и инвазии: часто — гастроэнтерит, гриппоподобный синдром; редко — псевдомембранозный колит.

Общие и местные реакции: очень часто — лихорадка; часто — озноб, астения.

Со стороны иммунной системы: часто — синуситы; нечасто — аллергические реакции, анафилактоидные реакции.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто — желтуха, холестатическая желтуха; нечасто — холецистит, холелитиаз, увеличение печени, гепатит, печеночная недостаточность; редко — печеночная кома.

Психические расстройства: часто — галлюцинации, депрессия, тревога; редко — бессонница.

Применение у детей: нежелательные эффекты препарата у детей аналогичны таковым у взрослых.

Передозировка:

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет. В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен.

Вориконазол не следует применять беременным женщинам за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает риск для плода.

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить. Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вориконазол Канон должны использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику вориконазола

Одновременное применение вориконазола противопоказано со следующими лекарственными препаратами

Зверобой продырявленный оказывает короткий начальный ингибирующий эффект на метаболизм вориконазола, за которым следует его активация. Одновременное применение вориконазола и зверобоя продырявленного противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Концентрация вориконазола в плазме крови значительно снижается при одновременном применении со следующими лекарственными препаратами

Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC_t вориконазола на 93% и 96%, соответственно. Одновременное применение вориконазола и рифампицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ритонавир. Прием ритоиавира (400 мг каждые 12 ч) снижал C_{max} и AUC_t вориконазола при приеме внутрь в среднем на

66% и 82%, соответственно.
Прием ритоиавира (100 мг каждые 12 ч) снижал C_{max} и AUC_t вориконазола при приеме внутрь в среднем на 24% и 39%, соответственно. Установлено, что повторный прием вориконазола внутрь не оказывает выраженного эффекта на C_{max} в равновесном состоянии и AUC_t ритоиавира, принимаемого в дозе 400 мг каждые 12 ч. В то же время, устойчивое снижение C_{max} и AUC_t на 25% и 13%, соответственно, наблюдалось при приеме ритоиавира в дозе 100 мг каждые 12 ч. Одновременное применение вориконазола и ритонавира (400 мг каждые 12 ч) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременного применения вориконазола и ритоиавира в дозе 100 мг каждые 12 ч следует избегать.

Высоковероятно, что *карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал)*, значительно снижают концентрацию вориконазола в плазме крови. Одновременное применение вориконазола с карбамазепином и длительно действующими барбитуратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Учитывая незначительное фармакокинетическое взаимодействие не требуется коррекция доз следующих лекарственных препаратов

Циметидин (400 мг 2 раза в сутки) вызывает повышение C_{max} и AUC_t вориконазола на 18% и 23%, соответственно. Коррекция дозы вориконазола не требуется.

Ранитидин (150 мг 2 раза в сутки) не оказывает значимого влияния на C_{max} и AUC_t вориконазола.

Эритромицин (1 г 2 раза в сутки) и азитромицин (500 мг 1 раз в сутки) не оказывают существенного влияния на C_{max} и AUC_t вориконазола. Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно. Коррекции дозы не требуется.

Действие вориконазола на фармакокинетику других лекарственных средств

Противопоказано одновременное применение вориконазола со следующими лекарственными препаратами

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид и хинидин. Одновременное применение вориконазола с данными препаратами противопоказано, так как может привести к повышению их концентрации в плазме крови. Это, в свою очередь, может вызвать удлинение интервала QT и, в редких случаях, привести к развитию мерцания/трепетания желудочков (см. раздел «Противопоказания»).

Сиролимус. Вориконазол повышает C_{max} и AUC_t сиролимуса (2 мг однократно) на 556% и 1014%, соответственно. Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Высоковероятно, что вориконазол может вызывать повышение концентраций препаратов *алкалоидов спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин)* в плазме крови и развитие эрготизма. Одновременное применение алкалоидов спорыньи с вориконазолом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Взаимодействие с вориконазолом может приводить к повышению концентрации в плазме крови следующих лекарственных препаратов

Циклоспорин. У пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии, вориконазол повышает C_{max} и AUC_t циклоспорина по крайней мере на 13% и 70%, соответственно. При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови.

Такролимус. Вориконазол повышает C_{max} и AUC_t такролимуса (0,1 мг/кг однократно) на 117% и 221%, соответственно. При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови.

Метадон. Многократное введение вориконазола внутрь повышает C_{max} и AUC_t фармакологически активного R-метадона на 31% и 47%, соответственно, у пациентов, получающих поддерживающую дозу метадона (30 - 100 мг в сутки). Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. При одновременном применении вориконазола и метадона необходимо внимательно следить за проявлением нежелательных и токсических эффектов. При необходимости доза метадона может быть снижена.

Наркотические анальгетики короткого действия. Постоянное применение вориконазола внутрь в 6 раз увеличивает AUC алфентанила в однократной дозе. При одновременном применении вориконазола и алфентанила или других наркотических анальгетиков короткого действия, его структурных аналогов (например, суфентанил) следует предусмотреть снижение дозы последних. Поскольку $T_{1/2}$ алфентанила при его одновременном введении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

Фентанил. Одновременное применение вориконазола и фентанила в однократной дозе 5 мкг/кг внутривенно повышает AUC фентанила в среднем в 1,4 раза. При необходимости доза фентанила должна быть снижена.

Оксикодон. Одновременное применение вориконазола и оксикодона внутрь в однократной дозе 10 мг повышает

C_{max} и AUC оксикодона в 1,7 раза и в 3,6 раза. $T_{1/2}$ оксикодона увеличивается в 2 раза. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений. Может потребоваться снижение дозы оксикодона при совместной терапии с вориконазолом.

Варфарин. Одновременное применение вориконазола (300 мг 2 раза в сутки) с варфарином (30 мг однократно) сопровождалось увеличением максимального протромбинового времени на 93%. При одновременном применении варфарина и вориконазола рекомендуется контролировать протромбиновое время.

Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол. Вориконазол может вызывать повышение концентрации производных кумарина в плазме крови и протромбинового времени. При совместном применении необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.

Производные сульфонилмочевины. Вориконазол может повышать концентрацию производных сульфонилмочевины (толбутамида, глипизида и глибурида) в плазме крови и вызывать гипогликемию. При одновременном применении вориконазола с указанными препаратами необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Статины. Вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций статинов. При одновременном применении рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы статинов. Повышение концентрации статинов иногда сопровождается развитием рабдомиолиза.

Бензодиазепины. Вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций бензодиазепинов (мидазолама, триазолама, алпразолама) и развитие пролонгированного седативного эффекта. При одновременном применении вориконазола и бензодиазепинов рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.

Алкалоиды барвинка. Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность. При одновременном применении вориконазола и алкалоидов барвинка рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.

НПВП. Вориконазол повышает C_{max} и AUC_t ибупрофена (400 мг однократно) на 20% и 100%, соответственно, а C_{max} и AUC_t диклофенака (50 мг однократно) - на 114% и 78%, соответственно. В случае одновременного применения вориконазола и НПВП пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозу НПВП.

При одновременном применении вориконазола со следующими лекарственными препаратами значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено, поэтому коррекция их дозы не требуется.

Преднизолон. Вориконазол повышает C_{max} и AUC_t преднизолона (60 мг однократно) на 11% и 34%, соответственно. Коррекция дозы не требуется.

Дигоксин. Вориконазол не оказывает существенного влияния на C_{max} и AUC_t дигоксиина (0,25 мг 1 раз в день).

Микофеноловая кислота. Вориконазол не оказывает влияния на C_{max} и AUC_t микофеноловой кислоты (1 г однократно).

Двустороннее взаимодействие.

Фенитоин. Одновременного применения вориконазола и фенитоина следует избегать, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Фенитоин (300 мг 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC_t вориконазола на 49% и 69%, соответственно. Вориконазол (400 мг 1 раза в сутки) повышает C_{max} и AUC_t фенитоина (300 мг 1 раз в сутки) на 67% и 81%, соответственно. При одновременном применении фенитоина с вориконазолом рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови. Фенитоин можно применять совместно с вориконазолом, если поддерживающая доза последнего увеличена с 200 до 400 мг каждые 12 ч внутрь (со 100 до 200 мг каждые 12 ч внутрь).

Омепразол (40 мг 1 раз в сутки) повышает C_{max} и AUC_t вориконазола на 15% и 41%, соответственно. Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется. Вориконазол повышает C_{max} и AUC_t омепразола на 116% и 280%, соответственно. При назначении вориконазола пациентам, получающим омепразол, дозу последнего рекомендуется уменьшить вдвое. Вориконазол может также ингибировать метаболизм других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение вориконазола и пероральных контрацептивов (1 мг норэтистерона и 0,035 мг этинилэстрадиола 1 раз в сутки) приводит к увеличению C_{max} и AUC_t норэтистерона на 15% и 53%, соответственно, а этинилэстрадиола - на 36% и 61%, соответственно. При этом C_{max} и AUC_t вориконазола увеличивается на 14% и 46%, соответственно. Поскольку соотношение между норэтистероном и этинилэстрадиолом остается примерно одинаковым при взаимодействии с вориконазолом, можно предположить, что их контрацептивная активность не изменяется. В случае одновременного применения вориконазола и пероральных контрацептивов следует проводить мониторинг с целью выявления возможных нежелательных эффектов. Низкодозированные пероральные контрацептивы не исследовались.

Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) не оказывает существенного влияния на C_{max} и AUC_t вориконазола. Вориконазол существенно не влияет на C_{min}, C_{max} и AUC_t индинавира (800 мг 3 раза в сутки).

Другие ингибиторы протеазы ВИЧ. Вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ:

саквинавира, ампренавира и нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола. В случае одновременного применения вориконазола с ингибиторами протеазы ВИЧ пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов.

Эфавиренз. В равновесном состоянии эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки) снижает равновесную C_{max} и AUC_t вориконазола в среднем на 61% и 77%, соответственно. Вориконазол в равновесном состоянии повышает равновесную C_{max} и AUC_t эфавиренза в среднем на 38% и 44%, соответственно. Стандартные дозы вориконазола и эфавиренза (400 мг один раз в сутки) противопоказаны. Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг два раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг один раз в сутки. При отмене терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.

Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Делавирдин может ингибировать метаболизм вориконазола. Невирапин может индуцировать метаболизм вориконазола. Вориконазол может подавлять метаболизм ненуклеозидиых ингибиторов обратной транскриптазы. При одновременном применении вориконазола с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов.

Флуконазол (200 мг один раз в сутки). Одновременное пероральное применение вориконазола и флуконазола приводит к повышению C_{max} и AUC_t вориконазола на 57% и 79%, соответственно. Изменения C_{max} и AUC_t флуконазола не установлены. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Эверолимус. Взаимодействие не изучалось, однако, одновременное применение не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно повышает плазменные концентрации эверолимуса. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по коррекции режима дозирования.

Одновременное применение вориконазола противопоказано со следующими лекарственными препаратами

Рифабутин (300 мг 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC_t вориконазола (200 мг 2 раза в сутки) на 69% и 78%, соответственно. При одновременном применении рифабутина C_{max} и AUC_t вориконазола в дозе 350 мг 2 раза в сутки составили 96% и 68% от показателей при применении только вориконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки. При применении вориконазола в

дозе 400 мг 2 раза в сутки C_{max} и AUC_t, соответственно, на 104% и 87% выше, чем при монотерапии вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Вориконазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки повышает C_{max} и AUC_t рифабутина на 195% и 331%, соответственно. Одновременное применение вориконазола и рифабутина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Особые указания и меры предосторожности:

Взятие проб для лабораторных исследований с целью выделения и идентификации возбудителей следует производить до начала лечения. Терапия может быть начата до получения результатов лабораторных исследований, однако при их наличии лечение следует соответствующим образом скорректировать.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение вориконазола связано с удлинением интервала QT на ЭКГ, что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетаиия желудочков у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения.

Гепатотоксичность. При лечении вориконазолом наблюдаются нечастые (0,1 - 1%) случаи серьезных реакций со стороны печени, включая клинически проявляющийся гепатит, холестаз и печеночно-клеточную недостаточность, в том числе с летальным исходом. Нежелательные явления со стороны печени наблюдаются, в основном, у пациентов со злокачественными опухолями крови. У пациентов 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 препаратом Вориконазол Канон рекомендуется постоянно контролировать функцию печени. При появлении клинических признаков нарушения функции печени, необходимо обсудить целесообразность прекращения лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Зрительные нарушения, такие как «пелена» перед глазами, неврит зрительного нерва и отек соска зрительного нерва развиваются чаще всего у тяжелобольных пациентов и/или получающих сопутствующую терапию, которая может вызывать подобные нежелательные явления. При лечении вориконазолом примерно у 21% пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 минут. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям.

Нежелательные явления со стороны почек. У тяжелобольных пациентов, получающих вориконазол, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией основного или сопутствующих заболеваний, нефротоксичными лекарственными средствами. Пациентов следует наблюдать с целью

выявления признаков нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Мониторинг функции поджелудочной железы. Взрослые и дети, имеющие факторы риска развития острого панкреатита должны пройти обследование для решения вопроса о терапии вориконазолом.

Нежелательные явления со стороны кожи. Если у пациента развиваются эксфолиативные кожные реакции, то вориконазол следует отменить. Кроме того, длительное применение вориконазола сопровождается кожными реакциями фоточувствительности. Во время лечения пациентам рекомендуется избегать интенсивного или длительного воздействия прямых солнечных лучей. Если у пациента развиваются поражения кожи, связанные с плоскоклеточным раком кожи или меланомой, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии вориконазолом.

Нежелательные явления со стороны костно-мышечной системы. Имеются сообщения о случаях развития периостита у пациентов после трансплантации, получающих длительную терапию вориконазолом. Терапию вориконазолом следует отменить в случае, если у пациента имеется боль в костях и на рентгенограмме отмечаются изменения, характерные для периостита.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Вориконазол может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности, управления автотранспортом или использования сложной техники, требующих быстроты психомоторных реакций. При приеме вориконазола пациенты не должны водить автомобиль в ночное время.

При нарушениях функции почек

Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности применять с осторожностью.

При нарушениях функции печени

Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности применять с осторожностью.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям в возрасте младше 3 лет (для данной лекарственной формы).

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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