

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ВОРИТАБ – 50
ВОРИТАБ – 200
(VORITAB – 50)
(VORITAB – 200)

Склад:

діюча речовина: voriconazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 200 мг вориконазолу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, калію полакрилін (Tulsion 339), гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол (PEG - 6000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протигрибковий препарат для системного застосування. Похідне триазолу Код АТС J02A C03.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування захворювань, спричинених чутливими до вориконазолу збудниками: інвазивного аспергілозу; тяжких інвазивних форм кандидозу (включаючи спричинені *C. crusei*); кандидозу стравоходу; тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium i Fusarium*; інших тяжких грибкових інфекцій у пацієнтів, що не переносять інші види терапії або рефрактерні до них.

Профілактика спалахів грибкових інфекцій у пацієнтів з гарячкою та високим ризиком виникнення грибової інфекції (алогенна трансплантація кісткового мозку, рецидив лейкозу).

Протипоказання. Гіперчутливість до вориконазолу чи до будь-якого з компонентів препарату.

Одночасне застосування субстратів CYP3A4, терфенадину, астемізолу, цизаприду, пімозиду або хінідину з вориконазолом протипоказане оскільки, підвищення концентрації цих препаратів у плазмі крові може призвести до пролонгації QTc і поодиноких випадків *torsade de pointes* (тріпотіння шлуночків).

Одночасне застосування вориконазолу і сиролімусу протипоказане, оскільки у результаті такої комбінації істотно підвищується концентрація останнього в плазмі крові здорових добровольців.

Одночасне застосування вориконазолу з рифампіцином, карбамазепіном і пролонгованої дії барбітуратів (наприклад, фенобарбітал) протипоказане, оскільки ці препарати суттєво знижують концентрацію вориконазолу в плазмі крові.

Одночасне застосування вориконазолу з високими дозами ритонавіру (400 мг і більше двічі на добу) протипоказане, оскільки ритонавір у зазначеній дозі значно знижує концентрацію вориконазолу в плазмі крові здорових добровольців.

Одночасне застосування алкалоїдів ріжків (ерготамін, дигідроерготамін), що є субстратами CYP3A4, протипоказане, оскільки підвищені концентрації в плазмі крові цих препаратів можуть спричинити ерготизм.

Протипоказане сумісне застосування звіробію і вориконазолу.

Спосіб застосування та дози. Воритаб слід приймати не менше ніж за годину до вживання їжі або через годину після вживання їжі.

Застосування для лікування дорослих. Терапію слід призначати так, щоб обране дозування перорально забезпечувало досягнення рівноважних плазмових концентрацій вже на 1 день лікування.

Враховуючи високу пероральну біодоступність, можливе переведення з внутрішньовенного на пероральне застосування із врахуванням клінічних показань.

Початковий дозовий режим (протягом першої доби). Рекомендована доза становить 400 мг 2 рази на добу перорально для пацієнтів з масою тіла 40 кг і більше, або 200 мг 2 рази на добу для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг.

Підтримуючий дозовий режим (після першої доби). Попередження тяжкої грибкової інфекції, тяжкі форми кандидозу та інвазивний аспергильоз, інфекції, спричинені *Scedosporium* і *Fusarium*, та інші тяжкі грибкові інфекції, кандидоз стравоходу – рекомендована доза становить 200 мг 2 рази на добу перорально для пацієнтів з масою тіла 40 кг і більше, або 100 мг 2 рази на добу для пацієнтів масою тіла менше 40 кг.

З метою визначення етіологічного фактора захворювання збудники повинні бути виділені до початку лікування. Також необхідне попереднє проведення лабораторних досліджень (серологічних, патогістологічних). Терапію можна розпочати і до отримання результатів мікробіологічних та лабораторних досліджень, проте в цьому випадку після їх одержання лікування повинно бути відповідно скориговане.

Титрування дози. У разі відсутності адекватного клінічного ефекту підтримуюча доза може бути збільшена до 300 мг перорально 2 рази на добу. У пацієнтів з масою тіла менше 40 кг пероральна доза може бути збільшена до 150 мг 2 рази на добу.

Якщо в пацієнтів відзначається непереносимість високих доз, останні можуть досягатися поетапним збільшенням пероральної дози від 50 мг до 200 мг 2 рази на добу (чи до 100 мг 2 рази на добу у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) у вигляді підтримуючої дози.

Фенітоїн може застосовуватися разом з вориконазолом, якщо підтримуюча доза вориконазолу збільшена від 200 мг до 400 мг 2 рази на день перорально (чи від 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг).

Рифабутин може застосовуватися разом з вориконазолом, якщо підтримуюча доза вориконазолу збільшена від 200 мг до 350 мг 2 рази на добу перорально (чи від 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально для пацієнтів з масою менше 40 кг).

Тривалість лікування визначається клінічними і мікологічними результатами.

Застосування для лікування літніх хворих (осіб літнього віку). Для лікування осіб літнього віку, як правило, корекції дози не потрібно.

Застосування для лікування хворих з порушеннями функції нирок. Фармакокінетика вориконазолу при пероральному прийомі не змінюється при порушеннях функції нирок. Отже, корекції пероральної дози для лікування пацієнтів з легкими і тяжкими порушеннями функції нирок не потрібно. Вориконазол піддається гемодіалізу з кліренсом 121 мл/хв. При сеансі гемодіалізу тривалістю 4 години виведення вориконазолу в кількостях, що вимагає корекції дози, не відбувається.

Застосування для лікування хворих з порушеннями функції печінки. Зміни дозування для пацієнтів з гострим гепатитом, що проявляються підвищенням показників печінкових проб (АлАТ, АсАТ), не потрібно. Однак рекомендується наступний моніторинг динаміки печінкових проб.

У пацієнтів зі слабко і помірно вираженими проявами цирозу печінки (Чайлд-Пьюдж А і В), що одержують Воритаб, рекомендується стандартний початковий дозовий

режим, однак підтримуючі дози слід зменшити вдвічі.

Застосування Воритабу в пацієнтів з тяжкими формами цирозу печінки (Чайлд-Пьюдж С) не вивчалось.

Застосування препарату може супроводжуватися підвищенням показників печінкових проб і клінічними проявами ураження печінки, зокрема жовтяниці, і може здійснюватися в пацієнтів з важкими ураженнями печінки тільки у випадку, якщо користь перевищує можливий ризик. У пацієнтів з порушеннями функції печінки слід проводити ретельний моніторинг токсичності препарату.

Застосування для лікування дітей. Ефективність та безпека вориконазолу у дітей віком до 2 років не встановлені, тому призначати цей засіб дітям віком до 2 років не рекомендується.

Однак препарат можна рекомендувати дітям віком від 2 до 12 років – початковий дозовий режим (протягом першої доби) – застосовувати режим навантажувальних доз не рекомендується; підтримуючий дозовий режим (після першої доби) становить 200 мг двічі на добу перорально.

Досліджень із застосування вориконазолу у дітей віком від 2 до 12 років з печінковою або нирковою недостатністю не проводилося.

У дослідженнях, на результатах яких базуються ці рекомендації щодо дозування вориконазолу у дітей, Воритаб призначали у вигляді пероральної суспензії. Досліджень з біоеквівалентності між пероральною суспензією та таблетками вориконазолу серед дітей не проводилось. Враховуючи те, що діти можуть мати менш тривалий пасаж через шлунково-кишковий тракт, не виключено, що у цієї категорії пацієнтів параметри всмоктування вориконазолу, прийнятого у вигляді таблеток, відрізняються від таких у дорослих.

Для дітей віком 12-16 років дозовий режим аналогічний рекомендованому для дорослих.

Побічні реакції. При застосуванні Воритабу найчастішими побічними ефектами були порушення зору, пропасниця, висипання, нудота, блювання, діарея, головний біль, периферичні набряки та біль у животі. Вираженість побічних ефектів загалом була слабкою та помірною. Будь-якої значущої залежності даних щодо безпеки від віку, раси або статі пацієнтів не встановлено.

Загальні прояви. Дуже часті – пропасниця, периферичні набряки; часті – пропасниця, астения, біль у грудях, грипоподібний синдром; рідкісні – алергічні реакції, анафілактичні реакції.

Серцево-судинна система. Часті – артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт, флебіт; рідкісні – передсердна аритмія, брадикардія, тахікардія, шлуночкова аритмія, фібриляція шлуночків, суправентрикулярна тахікардія, подовження інтервалу QT, лімфангоїт; дуже рідкісні – повна атріовентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка гіса, синусова аритмія, вентрикулярна тахікардія (у тому числі тріпотіння/мерехтіння шлуночків).

Травний тракт. Дуже часті – нудота, блювання, діарея, біль у животі; часті – підвищення печінкових функціональних проб (включаючи АсАТ, АлАТ, лужну фосфатазу, ГГТ, ЛДГ, білірубін), жовтяниця, холестатична жовтяниця, хейліт, гастроентерит; рідкісні – холецистит, холелітіаз, збільшення печінки, гепатит, печінкова недостатність, запор, дуоденіт, диспепсія, гінгівіт, глосит, панкреатит, набряк язика, перитоніт, печінкова кома; дуже рідкісні – псевдомембранозний коліт.

Ендокринна система. Рідкісні – адрекортикальна недостатність; дуже рідкісні – гіпертиреозидизм, гіпотиреозидизм.

Кров та лімфа. Часті – тромбоцитопенія, анемія (включаючи макроцитарну, мікроцитарну, нормоцитарну, мегалобластичну, апластичну), лейкопенія,

панцитопенія; рідкісні – лімфаденопатія, агранулоцитоз, еозинофілія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, депресія кісткового мозку.

Метаболізм та обмін речовин. Часті – гіпокаліємія, гіпоглікемія; рідкісні – гіперхолестеринемія; дуже рідкісні – гіпертиреозидизм, гіпотиреозидизм.

Опорно-рухова систем. Рідкісні – біль у спині; дуже рідкісні – артрит.

Нервова система. Дуже часті – головний біль; часті – запаморочення, тремор, парестезії, галюцинації, сплутана свідомість, депресія, тривожність, збудження; рідкісні – атаксія, набряк мозку, гіпертонус, гіпоестезії, ністагм, синкопе; дуже рідкісні – синдром Гульєна-Барре, окуловестибулярний криз, екстрапірамідний синдром, безсоння, енцефалопатія. *Дихальна система.* Часті – респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів, синусит. *Шкіра та підшкірна клітковина.* Дуже часті – висипання; часті – набряк обличчя, свербіж, макулопапулярні висипання, шкірні реакції фоточутливості, алопеція, екзофоліативний дерматит, пурпура; рідкісні – лущення, екзема, псоріаз, синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка; дуже рідкісні – дискоїдний вовчаковий еритематоз, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз.

Органи чуття. Дуже часті – порушення зору (включаючи порушення/підвищення зорової чутливості, затьмарення, зміни кольоросприйняття, фотофобія); рідкісні – блефарит, неврит зорового нерва, набряк диска зорового нерва, склерит, диплопія, порушення смакової чутливості, погіршення слуху, шум у вухах; дуже рідкісні – крововиливи у сітківку, помутніння рогівки, атрофія зорового нерва.

Сечостатева система. Часті – збільшення рівня креатиніну, гостра ниркова недостатність, гематурія; рідкісні – нефрит, альбумінурія, збільшення рівня азоту сечовини; дуже рідкісні – нирковий тубулярний некроз.

Порушення зору. Порушення зору (порушення/підвищення зорової чутливості, затьмарення зору, зміни кольоросприйняття або фотофобія) при лікуванні вориконазолом спостерігаються часто. Порушення зору минуці та повністю оборотні, більшість з них спонтанно зникають протягом 60 хвилин. Існують дані про послаблення їх проявів при продовженні лікування вориконазолом. Порушення зору загалом слабковиражені, дуже рідко вони є приводом для припинення лікування та не мають тривалих наслідків. Порушення зору можуть бути пов'язані з вищими концентраціями в плазмі та/або збільшенням дози. Механізм дії препарату в цьому випадку невідомий, хоча найбільш імовірним місцем дії є сітківка.

Дерматологічні реакції. Дерматологічні реакції часто відзначаються у пацієнтів, що отримують вориконазол, але у цих пацієнтів були тяжкі захворювання і вони отримували значну кількість супутніх препаратів. У більшості випадків висипання слабо або помірно виражені. Тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та мультиформну еритему, під час лікування зустрічалися дуже рідко.

При виникненні висипань пацієнтів слід постійно контролювати, а при прогресуванні симптомів необхідно відмінити лікування Воритабом.

Печінкові функціональні проби. Дослідження токсичності вориконазолу із застосуванням багаторазових доз свідчать про його основний вплив на печінку. Зміни печінкових функціональних проб можуть бути пов'язані з високими концентраціями в плазмі та/або збільшенням дози. Більшість із цих змін приходили до норми при продовженні лікування без будь-якої корекції дози або після припинення лікування. Прийом вориконазолу зрідка пов'язаний із випадками тяжких токсичних уражень печінки у пацієнтів з наявністю іншої тяжкої патології. Ці випадки включають

розвиток жовтяниці та дуже рідко – гепатиту і печінкової недостатності, що призводить до летальних наслідків.

Тривалість лікування. Залежить від перебігу і тяжкості захворювання.

Дослідження безпеки, генотоксичності чи канцерогенного потенціалу не виявили будь-якого специфічного ризику для людини.

Передозування.

Випадкові передозування були відзначені у дітей, які отримали п'ятиразову рекомендовану внутрішньовенну дозу вориконазолу. При цьому було зафіксовано лише один побічний ефект – фотофобію тривалістю 10 хвилин.

Антидот до вориконазолу невідомий, у разі передозування рекомендується проводити симптоматичну терапію.

Вориконазол підлягає гемодіалізу з кліренсом 121 мл/хв. При передозуванні гемодіаліз можна використовувати з метою виведення вориконазолу з організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Жінки дітородного віку повинні завжди застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Екскреція вориконазолу в грудне молоко не досліджувалася. Вориконазол може бути призначений під час годування груддю виключно за умови, що очікувана користь для матері переважає ризик для дитини.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 2 років. У дітей, як і у дорослих, слід контролювати функціональний стан печінки під час лікування. У дітей віком від 2 до 12 років із синдромом мальабсорбції або з масою тіла, значно меншою за вікову норму біодоступність засобу при внутрішньому прийомі може бути зниженою. В таких випадках рекомендується призначати вориконазол внутрішньовенно.

Особливості застосування.

Гіперчутливість. При призначенні Воритабу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолових похідних слід бути обережними.

Вплив на функцію серця. Застосування деяких азолів, у тому числі вориконазолу, може супроводжуватися подовженням інтервалу QT на ЕКГ. Спостерігалися поодинокі випадки тріпотіння/мерехтіння шлуночків на тлі застосування Воритабу. У хворих, які мали такі фактори ризику, як застосування хіміотерапевтичних препаратів з кардіотоксичною дією, кардіоміопатією, гіпокаліємією, або застосування препаратів, що здатні спричинити гіпокаліємію, ці прояви призводили до серйозних порушень. Тому застосовувати Воритаб для лікування хворих з вищеназваними факторами ризику слід з обережністю.

Токсичний вплив на печінку. При одноразовому пероральному прийомі (200 мг) AUC_t у пацієнтів з цирозом печінки легкого та середнього ступеня (Чайлд-Пьюдж А і В) була на 233% вище, ніж в осіб з нормальною функцією печінки, зв'язування вориконазолу з білками плазми не змінювалося залежно від ступеня порушень функції печінки.

При багаторазовому пероральному прийомі у пацієнтів, що отримували підтримуючу дозу 100 мг 2 рази на день, з цирозом печінки середнього ступеня (Чайлд-Пьюдж В) показники AUC_t були подібні як і в осіб, що отримували 200 мг 2 рази на добу, з

нормальною функцією печінки. Будь-які фармакокінетичні дані у пацієнтів з цирозом печінки тяжкого ступеня (Чайлд-Пьюдж С) відсутні. Відзначені рідкісні випадки розвитку тяжких уражень печінки при застосуванні Воритабу (включаючи клінічно виражений гепатит, холестази і фульмінантні форми печінкової недостатності, у тому числі з летальним наслідком). Подібні реакції відзначалися переважно в пацієнтів з наявністю тяжких супутніх захворювань (в основному злоякісних захворювань крові). Минущі ураження печінки, включаючи гепатит і жовтяницю, фіксувалися в пацієнтів без супутніх факторів ризику. Порушення функції печінки зазвичай нормалізувалися при припиненні лікування.

Моніторинг функцій печінки. Хворим, які отримують Воритаб, рекомендується періодично визначати показники функції печінки і рівень білірубіну. У разі появи проявів порушення функції печінки застосування препарату слід припинити.

Вплив на нирки. При одноразовому пероральному прийомі (200 мг) в осіб з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з порушеннями функції нирок середнього (кліренс креатиніну 41-60 мл/хв) та тяжкого (кліренс креатиніну < 20мл/хв) ступеня фармакокінетика вориконазолу залежно від ступеня порушень функції нирок достовірно не змінювалася, зв'язування вориконазолу з білками плазми було однаковим у пацієнтів з різним ступенем порушень функції нирок.

У тяжкохворих пацієнтів у процесі лікування Воритабом відзначався розвиток гострої ниркової недостатності. Ці пацієнти до моменту початку терапії вориконазолом отримували супутнє лікування нефротоксичними препаратами і мали стан, що сприяє розвитку порушень функцій нирок.

Моніторинг функцій нирок. Щоб запобігти розвитку порушень функцій нирок, слід контролювати показники їх функції, включаючи лабораторну оцінку, особливо рівня сироваткового креатиніну.

Дерматологічні реакції. У процесі лікування вориконазолом зрідка спостерігалися ексfolіативні шкірні реакції, зокрема синдром Стівенса-Джонсона. З появою висипань необхідно провести моніторинг, а при прогресуванні уражень лікування Воритабом слід припинити.

Застосування Воритабу може бути пов'язано з розвитком реакцій шкірної фоточутливості, особливо при тривалій терапії. Слід рекомендувати пацієнтам уникати прямих сонячних променів у процесі лікування.

Моніторинг функції підшлункової залози. Діти та дорослі з факторами ризику розвитку гострого панкреатиту (наприклад, нещодавно проведена хіміотерапія, трансплантація гематопоетичних клітин) повинні підлягати ретельному спостереженню щодо виникнення панкреатиту протягом періоду застосування Воритабу.

Застосування з метадоном (який є субстратом CYP3A4). Збільшення плазмової концентрації метадону пов'язане з токсичними побічними явищами, в тому числі з подовженням інтервалу QT. У разі одночасного застосування вориконазолу та метадону пацієнт має знаходитись під пильним наглядом на випадок виникнення побічних явищ метадону, в тому числі токсичних. У разі виявлення таких ускладнень може виникнути необхідність у зниженні дози метадону.

Застосування з опіатами короткої дії (які є субстратами CYP3A4). У разі призначення вориконазолу одночасно з альфентанілом або іншими опіатами короткої дії, які мають подібну з альфентанілом хімічну структуру та метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад, суфентанілом), слід розглянути можливість зниження дози опіату.

Застосування з фенітоїном (який є субстратом CYP2C9 та потужним індуктором CYP450). У разі одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну рекомендується ретельно контролювати рівень фенітоїну в крові. Слід уникати призначення вориконазолу одночасно з фенітоїном за винятком випадків, коли очікувана користь

переважає потенційний ризик такого лікування.

Застосування з рифабутином (який є індуктором CYP450). У разі одночасного застосування вориконазолу та рифабутину рекомендується ретельно контролювати показники розгорнутого клінічного аналізу крові та наглядати за станом пацієнта на випадок виникнення побічних явищ рифабутину (наприклад, увеїту). Слід уникати призначення вориконазолу одночасно з рифабутином за винятком випадків, коли очікувана користь переважає потенційний ризик такого лікування.

Застосування з ритонавіром. Слід уникати призначення вориконазолу одночасно з ритонавіром у низьких дозах (100 мг двічі на день) за винятком випадків, коли очікувана користь виправдовує потенційний ризик такого лікування.

Застосування з ефавіренцом (який є індуктором CYP450, інгібітором та субстратом CYP3A4). У разі одночасного застосування вориконазолу та ефавіренцу доза вориконазолу має бути підвищена до 400 мг двічі на день, а доза ефавіренцу знижена до 300 мг кожні 24 години.

Таблетки Воритаб містять лактозу і тому не повинні призначатися пацієнтам із рідкісними вродженими аномаліями метаболізму галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози та галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Вориконазол може викликати минуці та оборотні зміни зору, включаючи затьмарення, порушення/підвищення зорової чутливості та/або фотофобію. Пацієнтам слід уникати виконання потенційно небезпечної діяльності, зокрема керування автомобілем та роботи з механізмами під час прояву зазначених симптомів. Пацієнтам, які приймають Воритаб, не слід керувати автомобілем у нічний час.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив інших лікарських препаратів на вориконазол. Вориконазол метаболізується за участю ізоферментів CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P₄₅₀. Тому лікарські засоби, що є інгібіторами або індукторами цих ізоферментів, здатні відповідно знижувати або підвищувати плазмову концентрацію вориконазолу.

Лікарські засоби, які заборонено застосовувати одночасно з вориконазолом.

Препарати звіробою (індуктори CYP450 та Р-глікопротеїну): згідно з результатами опублікованих незалежних досліджень за участю здорових добровольців препарати звіробою викликають короткочасне пригнічення метаболізму вориконазолу, що змінюється його посиленням. Тому протипоказано призначати препарати звіробою одночасно з вориконазолом.

Лікарські засоби, що викликають значне зниження системної експозиції вориконазолу.

Рифампіцин (потужний індуктор CYP450): рифампіцин у дозі 600 мг 1 раз на добу знижує C_{max} (максимальну плазмову концентрацію) та AUC_t (площу під кривою "концентрація-час" у межах інтервалу доз) вориконазолу на 93 % та 96 % відповідно. Призначати рифампіцин одночасно з вориконазолом протипоказано.

Ритонавір (потужний індуктор CYP450, інгібітор та субстрат CYP3A4): двобічна взаємодія між вориконазолом (перорально в дозі 200 мг двічі на день) та ритонавіром, призначеним перорально у високій (400 мг) або низькій (100 мг) дозі, вивчалась у двох окремих дослідженнях за участю здорових добровольців. Ритонавір у високій дозі (400 мг двічі на день) знижував рівноважні C_{max} та AUC_t вориконазолу, призначеного перорально, у середньому на 66 % та 82 % відповідно, у той час як при застосуванні ритонавіру у низькій дозі (100 мг двічі на день) спостерігалось зниження цих показників у середньому на 24 % та 39 % відповідно. У свою чергу, вориконазол,

призначений одночасно з високою дозою ритонавіру, не мав значного впливу на середні показники C_{\max} та $AUC_{\text{т}}$ останнього, в той час як при застосуванні ритонавіру у низькій дозі спостерігали невелике зниження рівноважних C_{\max} та $AUC_{\text{т}}$ ритонавіру, в середньому на 25 % та 13 % відповідно. У двох випадках, по одному у кожному з проведених досліджень (із застосуванням високої та низької дози ритонавіру), спостерігали підвищення плазмової концентрації вориконазолу, що контрастує з результатами, отриманими у всіх інших учасників дослідження. Призначати вориконазол одночасно з високими дозами ритонавіру (400 мг двічі на день або більше) протипоказано.

Ритонавір у низьких дозах (100 мг двічі на день) може бути призначений одночасно з вориконазолом лише за умови, що очікувана користь виправдовує потенційний ризик такого лікування.

Карбамазепін та барбітурати тривалої дії (потужні індуктори CYP450): хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з цими препаратами не проводилося, не виключено, що карбамазепін та барбітурати тривалої дії (наприклад, фенобарбітал) здатні значно знижувати рівень вориконазолу в плазмі. Призначати вориконазол одночасно з карбамазепіном або барбітуратами тривалої дії протипоказано.

Лікарські засоби, які мають невеликий або незначний вплив на фармакокінетику вориконазолу. Корекція дози вориконазолу у разі його одночасного застосування з цими засобами не потрібна.

Циметидин (неспецифічний інгібітор CYP450, підвищує рН шлунка): циметидин (у дозі 400 мг двічі на день) підвищує C_{\max} та $AUC_{\text{т}}$ вориконазолу на 18 % та 23 % відповідно. Корекція дози вориконазолу у разі його одночасного застосування з циметидином не потрібна.

Ранітидин (підвищує рН шлунка): ранітидин (у дозі 150 мг двічі на день) не має значного впливу на C_{\max} та $AUC_{\text{т}}$ вориконазолу.

Антибіотики групи макролідів: еритроміцин (інгібітор CYP3A4; у дозі 1 г двічі на день) та азитроміцин (у дозі 500 мг 1 раз на день) не мають значного впливу на C_{\max} та $AUC_{\text{т}}$ вориконазолу.

Вплив вориконазолу на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Вориконазол пригнічує активність ізоферментів CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P₄₅₀. Тому він може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що метаболізуються за участю цих ізоферментів.

Слід з обережністю призначати вориконазол пацієнтам, які отримують препарати, здатні подовжувати інтервал QT. Якщо ж такі лікарські засоби метаболізуються за участю ізоферментів CYP3A4 (наприклад, антигістамінні засоби, хінідин, цизаприд, пімозид), внаслідок чого вориконазол здатен підвищувати їх рівень у плазмі, їх одночасне застосування з вориконазолом протипоказано.

Лікарські засоби, які заборонено застосовувати одночасно з вориконазолом.

Терфенадин, астемізол, цизаприд, пімозид та хінідин (субстрати CYP3A4): хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом та хінідином не проводилось, одночасне застосування цих засобів з вориконазолом протипоказано, оскільки підвищення їх плазмової концентрації може призводити до подовження інтервалу QTc та зрідка викликає тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes).

Сиролімус (субстрат CYP3A4): вориконазол підвищує C_{\max} та AUC сиролімусу (який призначали одноразово в дозі 2 мг) на 556 % та 1014 % відповідно. Призначати сиролімус одночасно з вориконазолом протипоказано.

Алкалоїди ріжків (субстрати CYP3A4): хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з алкалоїдами ріжків не проводилося, не виключено, що вориконазол здатен підвищувати плазмову концентрацію цих засобів (таких як ерготамін та

дигідроерготамін) і сприяти розвитку ерготизму. Призначати алкалоїди ріжків одночасно з вориконазолом протипоказано.

Лікарські засоби, системна експозиція яких зростає під впливом вориконазолу. У разі їх одночасного застосування з вориконазолом рекомендується ретельний нагляд за станом пацієнтів та/або корекція дози цих засобів.

Циклоспорин (субстрат CYP3A4): у пацієнтів зі стабільно функціонуючим трансплантатом нирки вориконазол підвищував C_{max} та AUC_t циклоспорину не менше ніж на 13 % та 70 % відповідно. У разі призначення вориконазолу пацієнтам, які вже отримують циклоспорин, рекомендується зменшити дозу циклоспорину вдвічі та ретельно контролювати його рівень у плазмі. Спостерігався зв'язок між підвищенням концентрації циклоспорину та токсичним ураженням нирок. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень циклоспорину в плазмі та у разі потреби підвищити його дозу.

Такролімус (субстрат CYP3A4): вориконазол збільшує C_{max} та AUC_t (площу під кривою "концентрація-час" для останньої кількісно можливої оцінки) такролімусу (який призначали одноразово в дозі 0,1 мг/кг) на 117 % та 221 % відповідно. У разі призначення вориконазолу пацієнтам, які вже отримують такролімус, рекомендується зменшити дозу такролімусу до 1/3 початкової дози та ретельно контролювати його рівень у плазмі. Спостерігався зв'язок між підвищенням концентрації такролімусу та токсичним ураженням нирок. Після відміни вориконазолу слід ретельно контролювати рівень такролімусу в плазмі та у разі необхідності підвищити його дозу.

Метадон (субстрат CYP3A4): призначення вориконазолу у вигляді повторних пероральних доз (400 мг кожні 12 годин у перший день та 200 мг кожні 12 годин у наступні 4 дні) пацієнтам, які отримували метадон у підтримуючій дозі (30-100 мг на добу), призводило до збільшення C_{max} та AUC_t фармакологічно активного R-енантіомеру метадону на 31 % (90 % довірчий інтервал: 22 %, 40 %) та 47 % (90 % довірчий інтервал: 38 %, 57 %) відповідно. Збільшення плазматичної концентрації метадону пов'язане з токсичними побічними явищами, в тому числі з подовженням інтервалу QT. У разі одночасного застосування вориконазолу та метадону пацієнт має знаходитися під пильним наглядом на випадок виникнення побічних явищ метадону, в тому числі токсичних. У разі виявлення таких ускладнень може виникнути необхідність у зниженні дози метадону.

Опіати короткої дії (субстрати CYP3A4): згідно з публікаціями незалежних дослідників вориконазол (що був призначений перорально) у рівноважній концентрації збільшував AUC_∞ альфентанілу, який був призначений одноразово, у 6 разів. У разі призначення вориконазолу одночасно з альфентанілом або іншими опіатами короткої дії, які мають подібну з альфентанілом хімічну структуру та метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад, суфентанілом), слід розглянути можливість знизити дози опіату. Оскільки період напівжиття альфентанілу при його одночасному застосуванні з вориконазолом подовжується в 4 рази, може виникнути потреба у тривалішому нагляді за функцією дихання пацієнта.

Варфарин (субстрат CYP2C9): вориконазол (у дозі 300 мг двічі на день) збільшує пікове значення, якого сягає протромбіновий час під впливом варфарину (призначеного одноразово в дозі 30 мг), на 93 %. Рекомендується ретельно контролювати показник протромбінового часу пацієнтів у разі одночасного застосування варфарину та вориконазолу.

Інші пероральні антикоагулянти, такі як фенпрокумон, аценокумарол (субстрати CYP2C9 та CYP3A4): хоча спеціальних досліджень із взаємодії вориконазолу та пероральних антикоагулянтів не проводилось, не виключено, що вориконазол здатен підвищувати плазмову концентрацію похідних кумарину, подовжуючи тим самим протромбіновий час. У разі призначення вориконазолу одночасно з похідними

кумарину необхідно часто контролювати протромбіновий час пацієнтів та коригувати дозу антикоагулянтів відповідно до цього показника.

Препарати сульфонілсечовини (субстрати CYP2C9): хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з препаратами сульфонілсечовини не проводилось, не виключено, що вориконазол здатен підвищувати плазмовий рівень препаратів цієї групи (таких як толбутамід, гліпізид та глібурид), призводячи тим самим до гіпоглікемії. У разі застосування вориконазолу одночасно з препаратами сульфонілсечовини необхідно ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Статини (субстрати CYP3A4): хоча клінічних досліджень взаємодії вориконазолу з статинами не проводилось, у дослідженні *in vitro* (з використанням мікросом печінки людини) було продемонстровано, що вориконазол пригнічує метаболізм ловастатину. Ця знахідка свідчить на користь того, що вориконазол здатен підвищувати плазмовий рівень статинів, що метаболізуються за участю CYP3A4. У разі призначення вориконазолу одночасно зі статинами рекомендується розглянути можливість зменшити дози останніх. Збільшення плазмової концентрації статинів пов'язане з підвищеним ризиком рабдоміолізу.

Бензодіазепіни (субстрати CYP3A4): хоча клінічних досліджень взаємодії вориконазолу з бензодіазепінами не проводилось, у дослідженні *in vitro* (з використанням мікросом печінки людини) було продемонстровано, що вориконазол пригнічує метаболізм мідазоламу. Цей факт свідчить на користь того, що вориконазол здатен підвищувати плазмовий рівень бензодіазепінів, що метаболізуються за участю CYP3A4 (таких як мідазолам, триазолам, алпразолам), подовжуючи тим самим їх седативний ефект. У разі призначення вориконазолу одночасно з бензодіазепінами рекомендується розглянути можливість зменшення дози останніх.

Алкалоїди барвінку (субстрати CYP3A4): хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з алкалоїдами барвінку не проводилось, не виключено, що вориконазол здатен підвищувати плазмову концентрацію цих засобів (таких як вінкристин та вінбластин), збільшуючи тим самим ризик нейротоксичних ускладнень. Тому рекомендується розглянути можливість зменшення дози алкалоїдів барвінку у разі їх застосування одночасно з вориконазолом.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вориконазол підвищував C_{max} та AUC ібупрофену (одноразова доза 400 мг) на 20% та 100% відповідно. Вориконазол підвищував C_{max} та AUC диклофенаку (50 мг одноразово) на 114% та 78% відповідно. Рекомендований частий моніторинг побічних реакцій та токсичності з боку нестероїдних протизапальних препаратів. Може знадобитися титрування дози НПЗП. *Вплив вориконазолу на фармакокінетику наступних лікарських засобів є незначним.* Корекція дози цих препаратів у разі їх одночасного застосування з вориконазолом не потрібна.

Преднізолон (субстрат CYP3A4): вориконазол збільшує C_{max} та AUC_t преднізолону (призначеного одноразово в дозі 60 мг) на 11 % та 34 %, відповідно. Корекція дози преднізолону у разі його одночасного застосування з вориконазолом не потрібна.

Дигоксин (транспортуються за участю Р-глікопротеїну): вориконазол не має значного впливу на C_{max} та AUC_t дигоксину (призначеного в дозі 0,25 мг 1 раз на день).

Мікофенолова кислота (субстрат УДФ-глюкуронілтрансферази): вориконазол не впливає на C_{max} та AUC_t мікофенолової кислоти (призначеної одноразово в дозі 1 г).

Двобічна взаємодія між вориконазолом та іншими лікарськими засобами.

Ефавіренц (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази; індуктор CYP450, інгібітор та субстрат CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу в стандартних дозах та ефавіренцу в стандартних дозах протипоказано. У дослідженнях за участю здорових добровольців ефавіренц (призначений перорально в дозі 400 мг 1 раз на день) у рівноважній концентрації знижував рівноважні C_{max} та AUC_t вориконазолу в

середньому на 61 % та 77 % відповідно. У тому ж дослідженні, у тих самих пацієнтів вориконазол (призначений перорально в дозі 400 мг кожні 12 годин протягом першої доби та 200 мг кожні 12 годин протягом наступних 8 днів) у рівноважній концентрації підвищував рівноважні C_{\max} та AUCt ефавіренцу в середньому на 38 % та 44 % відповідно.

В іншому дослідженні за участю здорових добровольців, які отримували вориконазол в дозі 300 мг двічі на день у комбінації з низькими дозами ефавіренцу (300 мг 1 раз в день), системна експозиція вориконазолу не досягла достатнього рівня.

При застосуванні вориконазолу в дозі 400 мг двічі на день у комбінації з пероральним препаратом ефавіренцу в дозі 300 мг 1 раз на день у здорових добровольців спостерігали зниження AUCt вориконазолу на 7 % та підвищення C_{\max} вориконазолу на 23 % порівняно з групою, яка отримувала лише вориконазол у дозі 200 мг двічі на день. При цьому AUCt ефавіренцу була на 17 % вищою, а C_{\max} ефавіренцу — порівнянною з такою в осіб, які отримували тільки ефавіренц у дозі 600 мг 1 раз на день. Ці знахідки розцінюються як такі, що не мають клінічного значення.

У разі одночасного застосування вориконазолу та ефавіренцу підтримуюча доза вориконазолу має бути збільшена до 400 мг двічі на день, а доза ефавіренцу зменшена вдвічі, тобто до 300 мг 1 раз на день. Після відміни вориконазолу слід повернутися до початкового режиму дозування ефавіренцу.

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450): слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну за винятком випадків, коли очікувана користь переважає ризик такого лікування.

Фенітоїн (у дозі 300 мг 1 раз на день) знижує C_{\max} та AUCt вориконазолу на 49 % та 69 % відповідно. В свою чергу, вориконазол (у дозі 400 мг двічі на день) підвищує C_{\max} та AUCt фенітоїну (призначеного в дозі 300 мг 1 раз на день) на 67 % та 81 % відповідно. У разі одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну рекомендується ретельно контролювати плазмовий рівень фенітоїну.

Фенітоїн може бути призначений додатково до вориконазолу у випадках, коли підтримуюча доза вориконазолу була підвищена до 200 - 400 мг перорально кожні 12 годин (чи від 100 мг до 200 мг перорально кожні 12 годин у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) у разі перорального застосування.

Слід уникати призначення вориконазолу одночасно з фенітоїном за винятком випадків, коли очікувана користь переважає потенційний ризик такого лікування.

Рифабутин (потужний індуктор CYP450): рифабутин (у дозі 300 мг 1 раз на день) знижує C_{\max} та AUCt вориконазолу, призначеного в дозі 200 мг двічі на день, на 69 % та 78 % відповідно. У разі одночасного застосування з рифабутином C_{\max} та AUCt вориконазолу, призначеного в дозі 350 мг двічі на день, становили 96 % та 68 % від відповідних показників в осіб, які отримували тільки вориконазол у дозі 200 мг двічі на день. Якщо одночасно з рифабутином вориконазол призначали у дозі 400 мг двічі на день, C_{\max} та AUCt вориконазолу були відповідно на 104 % та 87 % вищими за відповідні показники у осіб, які отримували тільки вориконазол у дозі 200 мг двічі на день. Вориконазол у дозі 400 мг двічі на день підвищував C_{\max} та AUCt рифабутину на 195 % та 331 % відповідно.

За умови, що очікувана користь переважає ризик, рифабутин може бути призначений додатково до вориконазолу у випадках, коли підтримуюча доза вориконазолу була підвищена до 200 - 350 мг кожні 12 годин (чи від 100 мг до 200 мг кожні 12 годин у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) у разі перорального застосування. У разі одночасного застосування вориконазолу та рифабутину рекомендується ретельно контролювати показники розгорнутого клінічного аналізу крові та наглядати за станом пацієнтів на випадок виникнення побічних явищ рифабутину (наприклад, увеїту). Слід уникати призначення вориконазолу одночасно з рифабутином за

винятком випадків, коли очікувана користь переважає потенційний ризик такого лікування.

Омепразол (інгібітор CYP2C19, субстрат CYP2C19 та CYP3A4): омепразол (у дозі 40 мг 1 раз на день) підвищує C_{max} та AUC_t вориконазолу на 15 % та 41 % відповідно. Корекція дози вориконазолу у разі його призначення одночасно з омепразолом не потрібна. В свою чергу, вориконазол підвищує C_{max} та AUC_t омепразолу на 116 % та 280 % відповідно. У разі призначення вориконазолу пацієнтам, які вже отримують омепразол, рекомендується зменшити дозу омепразолу вдвічі. Не виключено, що вориконазол може пригнічувати метаболізм також і інших інгібіторів протонної помпи, що метаболізуються за участю CYP2C19.

Пероральні контрацептиви (субстрати CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу та перорального контрацептиву (1 мг норетистерону та 0,035 мг етинілестрадіолу 1 раз на день) у здорових жінок призводило до підвищення C_{max} та AUC_t етинілестрадіолу (на 36 % та 61 % відповідно) та норетистерону (на 15 % та 53 % відповідно). При цьому C_{max} та AUC_t вориконазолу збільшились на 14 % та 46 % відповідно. Досліджень щодо взаємодії вориконазолу з пероральними контрацептивами, що містять норетистерон та етинілестрадіол в інших дозах, не проводилось. Оскільки у вищенаведеному дослідженні співвідношення між плазмовими рівнями норетистерону та етинілестрадіолу залишилось незмінним, вориконазол, ймовірно, не вплинув на їхній контрацептивний ефект. У разі застосування вориконазолу одночасно з пероральними контрацептивами рекомендується наглядати за пацієнтами на випадок виникнення побічних реакцій пероральних контрацептивів.

Індінавір (субстрат та інгібітор CYP3A4): індинавір (у дозі 800 мг тричі на день) не має значного впливу на C_{max} та AUC_t вориконазолу. В свою чергу, вориконазол також не має значного впливу на C_{max} , C_{min} та AUC_t індинавіру (призначеного в дозі 800 мг тричі на день).

Інші інгібітори ВІЛ-протеази (субстрати та інгібітори CYP3A4): результати досліджень *in vitro* свідчать на користь того, що вориконазол здатен пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази (таких як саквінавір, ампренавір та нелфінавір). Крім того, у цих дослідженнях було продемонстровано, що інгібітори ВІЛ-протеази, в свою чергу, можуть пригнічувати метаболізм вориконазолу. У разі одночасного застосування вориконазолу та інгібіторів ВІЛ-протеази пацієнти мають знаходитися під пильним наглядом на випадок виникнення токсичних реакцій.

Інші нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (субстрати та інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450): у дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що делавірдин здатен пригнічувати метаболізм вориконазолу. Хоча спеціальних досліджень взаємодії вориконазолу з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази не проводилося, не виключено, що невірапін здатен прискорювати метаболізм вориконазолу. Також вориконазол може пригнічувати метаболізм нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. У разі одночасного застосування вориконазолу та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази пацієнти мають знаходитися під пильним наглядом на випадок виникнення токсичних реакцій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Вориконазол *in vitro* має широкий спектр антимікотичної активності щодо видів *Candida* (включаючи резистентні до флуконазолу *C.cruzei* та резистентні штами *C.Glabrata* і *C.ablicans*), а також фунгіцидної активності проти всіх досліджених видів *Aspergillus*. Крім того, вориконазол *in vitro* має фунгіцидну активність проти патогенних грибків, включаючи *Scedosporium* або *Fusarium*, які є малочутливими до існуючих протигрибкових засобів. Механізм дії полягає в

інгібуванні залежного від цитохрому P450 14а-стерин-деметилювання, основної ланки біосинтезу ергостерину у грибків.

Клінічна ефективність вориконазолу була доведена щодо видів *Aspergillus*, включаючи *A. ftavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; видів *Candida*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* та *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, *C. guilliermondii*, видів *Scedosporium*, включаючи *S. apiospermum*, *S. Prolificans*, та видів *Fusarium*.

Інші грибові інфекції, в лікуванні яких ефективний вориконазол (часткова або повна ефективність) включають поодинокі випадки захворювання, що спричинені видами *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, видами *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, видами *Penicillium*, включаючи *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* та видами *Trichosporon*, включаючи *T. beigelli*.

Була виявлена активність *in vitro* щодо патогенних штамів видів *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Histoplasma capsulatum*, причому більшість штамів пригнічувалася концентраціями вориконазолу 0,05–2 мкг/мл.

Була виявлена активність *in vitro* щодо збудників видів *Curvularia* та *Sporothrix*, але клінічне значення цієї активності не з'ясоване.

У дослідженнях виявлена кореляція між мінімальними інгібуючими концентраціями та ефективністю при експериментальних мікозах. Однак у клініці наявність кореляції між мінімальними інгібуючими концентраціями і результатами лікування не встановлено. Крім того, не виявлена кореляція і між плазмовими концентраціями та результатами лікування. Це є типовим для антимікотичних засобів – похідних азолу.

Виявлені патогенні штами зі зниженою чутливістю до вориконазолу. Проте підвищення мінімальних інгібуючих концентрацій не завжди корелює з результатами лікування, а ефективність терапії може спостерігатися у пацієнтів, інфікованих збудниками, що резистентні до інших азолів.

Фармакокінетика. Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною у зв'язку з насиченістю його метаболізму. При підвищенні дози спостерігається більш ніж пропорційне зростання його вмісту в організмі.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

Була охарактеризована фармакокінетика вориконазолу у пацієнтів з грибовою інфекцією, здорових добровольців та у особливих груп пацієнтів. Під час перорального застосування вориконазолу в дозі 200 мг або 300 мг двічі на день протягом 14 днів у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення аспергільозу (здебільшого через злякисні новоутворення лімфатичної або кровотворної тканини) фармакокінетичні характеристики засобу, такі як швидкість та рівномірність всмоктування, здатність до накопичення та відсутність пропорційної залежності фармакокінетичних параметрів від дози були подібними до таких у здорових добровольців.

Через обмежену швидкість метаболізму вориконазолу його фармакокінетичні параметри не пропорційні введеній дозі. Ступінь зростання системної експозиції засобу перевищує ступінь збільшення дози. Встановлено, що при пероральному застосуванні вориконазолу збільшення його дози від 200 мг двічі на день до 300 мг двічі на день призводить до підвищення системної експозиції засобу (AUC_t) в середньому в 2,5 разу. Під час внутрішньовенного або перорального застосування вориконазолу в режимі рекомендованих навантажувальних доз близькі до рівноважних плазмові концентрації засобу досягаються протягом перших 24 годин лікування. У разі призначення препарату відразу у підтримуючій дозі в більшості випадків рівноважна концентрація вориконазолу досягається на 6 день регулярного

застосування засобу двічі на день.

Всмоктування. Після внутрішнього прийому вориконазол швидко та майже повністю всмоктується, його плазмова концентрація досягає свого максимального значення (C_{max}) через 1-2 години після застосування. Біодоступність засобу при пероральному застосуванні становить 96 %. Було встановлено біоеквівалентність між препаратами вориконазолу у вигляді таблеток по 200 мг та у вигляді пероральної суспензії з концентрацією 40 мг/мл при їх призначенні за схемою: спочатку у навантажувальній дозі 400 мг кожні 12 годин, потім у підтримуючій — 200 мг кожні 12 годин. У разі багаторазового прийому вориконазолу одночасно з їжею з високим вмістом жиру спостерігається зменшення C_{max} та AUC_t засобу на 34 % та 24 % відповідно, при його застосуванні у вигляді таблеток та на 58 % та 37 % відповідно, при призначенні у вигляді пероральної суспензії.

Всмоктування вориконазолу не залежить від рН шлунка.

Розподіл. Рівноважний об'єм розподілу вориконазолу становить 4,6 л/кг, що свідчить про його значний розподіл у тканинах. Ступінь зв'язування вориконазолу з білками плазми становить 58 %.

Вориконазол був виявлений у спинномозковій рідині.

Метаболізм. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що вориконазол метаболізується за участю печінкових ізоферментів CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P₄₅₀.

Фармакокінетичні характеристики вориконазолу мають значні індивідуальні особливості.

У дослідженнях *in vivo* було встановлено, що ключову роль у метаболізмі вориконазолу відіграє ізофермент CYP2C19. Цьому ізоферменту властивий генетичний поліморфізм. Системна експозиція вориконазолу у гетерозиготних осіб з геном швидкого метаболізму препарату в середньому в 2 рази вища за таку в осіб, гомозиготних за цим геном.

Головним метаболітом вориконазолу є N-оксид, згідно з результатами випробування з вориконазолом, міченим радіоактивним ізотопом, на долю N-оксиду припадає 72 % усіх циркулюючих у плазмі метаболітів. N-оксид має незначну протигрибкову активність та не впливає на загальну ефективність препарату.

Екскреція. Вориконазол виводиться шляхом метаболізму в печінці, у незміненому вигляді із сечею екскретується менше 2 % застосованої дози.

У дослідженнях із застосуванням вориконазолу, міченого радіоактивним ізотопом, у разі багаторазового внутрішнього прийому із сечею виводиться 83 %. Переважна частина (> 94 %) радіоактивного ізотопу виводиться протягом перших 96 годин після застосування.

Кінцевий період напіввиведення вориконазолу залежить від дози, після внутрішнього прийому 200 мг засобу він становить приблизно 6 годин. Через відсутність пропорційної залежності фармакокінетичних параметрів вориконазолу від дози передбачити накопичення чи виведення засобу з організму за показником кінцевого періоду напіввиведення неможливо.

Взаємозв'язок між фармакокінетичними та фармакодинамічними характеристиками.

Медіани індивідуальних показників середньої та максимальної плазмових концентрацій вориконазолу становлять 2425 нг/мл (інтерквартильний інтервал від 1193 до 4380 нг/мл) та 3742 нг/мл (інтерквартильний інтервал від 2027 до 6302 нг/мл) відповідно. Позитивної залежності між показниками середньої, максимальної та мінімальної плазмових концентрацій вориконазолу та його клінічною ефективністю в дослідженнях терапевтичного застосування засобу виявлено не було.

У результаті аналізу взаємозв'язку між фармакокінетичними та фармакодинамічними

параметрами вориконазолу на основі відомостей, отриманих під час клінічних досліджень, було встановлено позитивну залежність між плазмовою концентрацією вориконазолу та ризиком відхилень функціональних проб печінки та розладів зору.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Статеві відмінності.

У дослідженні, в якому вориконазол у вигляді таблеток призначали багаторазово, C_{\max} та AUC_t засобу у молодих здорових жінок були відповідно на 83 % та 113 % вищими за аналогічні показники у молодих здорових чоловіків (віком 18-45 років). У тому ж дослідженні різниця у значеннях C_{\max} та AUC_t вориконазолу між здоровими чоловіками та жінками літнього віку (старше 65 років) була відсутня. У подібному дослідженні під час лікування вориконазолом у вигляді пероральної суспензії середня AUC засобу у молодих здорових жінок була на 45 % вищою, ніж у молодих здорових чоловіків, у той час як показник середньої C_{\max} не мав статевих відмінностей. Мінімальна рівноважна концентрація вориконазолу (C_{\min}) при його застосуванні у вигляді таблеток та пероральної суспензії у жінок була відповідно на 100 % та 91 % вищою, ніж у чоловіків.

При застосуванні вориконазолу в клінічних програмах його дозу залежно від статі пацієнтів не змінювали. При цьому профіль безпеки засобу та його плазмові концентрації не мали статевих розбіжностей. Тому корекція дози вориконазолу залежно від статі пацієнта не потрібна.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.

У дослідженні, в якому вориконазол застосовували багаторазово перорально, C_{\max} та AUC_t засобу у здорових добровольців літнього віку (≥ 60 років) були відповідно на 61 % та 86 % вищими, ніж аналогічні показники у молодих здорових чоловіків (віком 18-45 років). Між здоровими жінками літнього віку (≥ 65 років) та здоровими молодими жінками (віком 18-45 років) значущої різниці у показниках C_{\max} та AUC_t вориконазолу не спостерігалось.

У дослідженнях терапевтичного застосування вориконазолу його дозу залежно від віку пацієнтів не змінювали. При цьому була виявлена залежність плазмової концентрації засобу від віку. Проте вікові відмінності профілю безпеки вориконазолу були відсутні, тому корекція дози цього препарату у пацієнтів літнього віку не потрібна.

Фармакокінетика у дітей.

Для досягнення тієї ж системної експозиції препарату, що спостерігається у дорослих при застосуванні вориконазолу у підтримуючій дозі 200 мг двічі на день, підтримуюча доза засобу у вигляді пероральної суспензії у дітей незалежно від маси тіла також має становити 200 мг двічі на день. У дітей існує загальна залежність між біодоступністю вориконазолу та масою тіла пацієнта: чим менша маса тіла, тим нижча біодоступність та навпаки (у дорослому віці підвищення біодоступності зі збільшенням маси тіла пацієнта добігає своєї межі). У результаті популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, що у разі застосування вориконазолу у вигляді пероральної суспензії у дітей віком від 2 до 12 років підтримуюча доза засобу має становити 200 мг двічі на день, незалежно від віку та маси тіла дитини. Застосування режиму навантажувальних доз у дітей не показано. Проте у дітей з синдромом мальабсорбції або з масою тіла, значно меншою за вікову норму, біодоступність засобу при пероральному застосуванні може бути зниженою. В таких випадках рекомендується призначати вориконазол внутрішньовенно.

Фармакокінетика у пацієнтів з нирковою недостатністю.

У дослідженні, в якому вориконазол призначали внутрішньо одноразово (в дозі 200 мг) пацієнтам зі збереженою функцією нирок та пацієнтам із нирковою недостатністю від легкого (з кліренсом креатиніну 41-60 мл/хв) до тяжкого (з

кліренсом креатиніну < 20 мл/хв) ступеня, значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах вориконазолу не спостерігалось. Ступінь зв'язування вориконазолу з білками плазми у пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості був однаковим. *Фармакокінетика у пацієнтів з печінковою недостатністю.*

AUC вориконазолу після його одноразового внутрішнього прийому (у дозі 200 мг) пацієнтами з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (класу А або В за класифікацією Child-Pugh), спричиненою цирозом печінки, була на 233 % більшою порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією печінки. Наявність печінкової недостатності не впливала на ступінь зв'язування вориконазолу з білками крові.

У дослідженні з багаторазовим пероральним застосуванням вориконазолу його AUC у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (класу В за класифікацією Child-Pugh), спричиненою цирозом печінки, які отримували засіб у підтримуючій дозі 100 мг двічі на день, була такою ж, як у пацієнтів зі збереженою функцією печінки, які отримували підтримуючу дозу 200 мг двічі на день. Дані щодо фармакокінетики вориконазолу у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (класу С за класифікацією Child-Pugh), спричиненою цирозом печінки, відсутні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору (для 50 мг); круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з рискою для поділу одного боку (для 200 мг).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінмедик Лабораторіз.

Місцезнаходження. 202 Саї Плаза, 187-188 Сент Нагар, Іст оф Кайлаш, НД-110 065, Р.І.