

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА
(VORICONAZOLE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: вориконазол;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон К 29-32; натрію кроскармелоза; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; вода очищена;

компоненти покриття: лактоза, моногідрат; гіпромелоза; титану діоксид (Е 171); триацетин; вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг: круглі двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки білого або майже білого кольору з гравіруванням «V9CN» з одного боку та «50» з іншого;

200 мг: овальні двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки білого або майже білого кольору з гравіруванням «V9CN» з одного боку та «200» з іншого.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Вориконазол є триазольним протигрибковим засобом. Первинний механізм дії вориконазолу полягає у пригніченні реакції деметилування 14 α -ланостеролу, опосередкованої грибовим цитохромом P₄₅₀, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу грибків. Кумуляція 14 α -метил-стеролу корелює з подальшою втратою ергостеролу мембранами грибкових клітин і може відповідати за протигрибкову активність вориконазолу. Було продемонстровано, що вориконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P₄₅₀, ніж до ферментних систем цитохрому P₄₅₀ у різних ссавців.

Фармакокінетика/фармакодинаміка.

У ході 10 терапевтичних досліджень медіана середніх та максимальних концентрацій у плазмі крові пацієнтів становила 2425 нг/мл (інтерквартильний діапазон 1193-4380 нг/мл) та 3742 нг/мл (інтерквартильний розмах 2027-6302 нг/мл) відповідно. Позитивний зв'язок між середньою, максимальною або мінімальною плазмовими концентраціями вориконазолу та ефективністю в ході терапевтичних досліджень не встановлювався та не був продемонстрований у дослідженнях профілактики.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз клінічних досліджень виявив позитивний зв'язок між плазмовою концентрацією вориконазолу та відхиленнями у результатах функціональних проб печінки і порушеннями з боку органів зору. Коригування дози під час досліджень профілактики не вивчали.

Клінічна ефективність і безпека.

Вориконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність проти широкого спектра видів *Candida* (включаючи резистентний до флуконазолу вид *C. krusei* та резистентні штами *C. glabrata* і *C. albicans*) та фунгіцидну активність проти всіх досліджених видів *Aspergillus*. Крім того, вориконазол *in vitro* демонструє фунгіцидну активність проти нових патогенних грибків,

включаючи такі види як *Scedosporium* або *Fusarium*, чутливість яких до існуючих протигрибкових засобів є обмеженою.

Клінічна ефективність (що визначається як часткова або повна відповідь) вориконазолу була продемонстрована для різних видів *Aspergillus*, включаючи *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, різних видів *Candida*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*, обмеженої кількості штамів видів *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* та *C. guilliermondii*, різних видів *Scedosporium*, включаючи *S. apiospermum*, *S. prolificans*, та різних видів *Fusarium*.

Інші грибові інфекції, проти яких ефективний вориконазол (часто як з частковою, так і з повною відповіддю), включають окремі інфекції, спричинені різними видами *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, різними видами *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, різними видами *Penicillium spp.*, включаючи *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, та різними видами *Trichosporon*, включаючи інфекції, спричинені *T. beigeli*.

In vitro активність проти клінічних штамів спостерігалася для різних видів *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Histoplasma capsulatum*, при цьому інгібування більшості штамів відбувалося при концентраціях вориконазолу 0,05-2 мг/мл. Продемонстровано *in vitro* активність лікарського засобу проти різних видів *Curvularia* та різних видів *Sporothrix*, але клінічна значущість цієї активності ще не з'ясована.

Межі чутливості.

Перед тим як розпочати терапію, необхідно отримати зразки грибової культури та провести інші належні лабораторні дослідження (серологічні, гістопатологічні) для виділення та ідентифікації патогенних мікроорганізмів, які є причиною інфекції. Терапію можна розпочати до того, як стануть відомі результати культуральних та інших лабораторних досліджень; однак щойно результати цих досліджень стануть доступними, слід відповідно скоригувати антиінфекційну терапію.

Види, що найчастіше спричиняють інфекційні захворювання у людини, включають *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* та *C. krusei*, причому для всіх цих видів мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) вориконазолу становить менше 1 мг/л. Однак *in vitro* активність вориконазолу проти різних видів *Candida* не є однаковою. Зокрема, для *C. glabrata* МІК вориконазолу для резистентних до флуконазолу штамів пропорційно вища, ніж для штамів, чутливих до флуконазолу. Таким чином, слід докласти всіх можливих зусиль для ідентифікації *Candida* до рівня виду. Якщо доступні результати тестування чутливості збудників до протигрибкових лікарських засобів, дані про МІК можуть бути інтерпретовані з використанням критеріїв меж чутливості, встановлених Європейським комітетом з питань тестування чутливості збудників до антимікробних засобів (EUCAST).

Межі чутливості EUCAST

Таблиця 1

Види <i>Candida</i> та <i>Aspergillus</i>	Межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) (мг/л)	
	≤ S (чутливий)	> R (резистентний)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Доказові дані недостатні (ДДН)	ДДН
<i>Candida krusei</i>	ДДН	ДДН
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ДДН	ДДН
Межові значення для <i>Candida</i> , не пов'язані з видом ³	ДДН	ДДН

<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ДДН ⁵	ДДН ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ДДН ⁵	ДДН ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ДДН ⁵	ДДН ⁵
Межові значення, не пов'язані з видом ⁶	ДДН	ДДН

¹ Штами з величинами МІК, що перевищують межові значення «Чутливий/Проміжний» (Susceptible/Intermediate - S/I), є рідкісними, або про них ще не повідомляли. Ідентифікацію будь-якого з таких штамів та тестування його чутливості до протигрибкових засобів необхідно виконати повторно, і у разі підтвердження отриманого результату штам потрібно направити до референтної лабораторії. Штам слід уважати резистентним, поки не буде отримано доказів клінічної відповіді підтверджених ізолятів з МІК вище поточного межового значення резистентності. У разі інфекцій, спричинених зазначеними нижче видами, вдавалося досягти клінічної відповіді на рівні 76 %, якщо МІК були нижче або дорівнювали епідеміологічним граничним значенням. Отже, популяції *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis* дикого типу вважаються чутливими.

² Епідеміологічні граничні значення (epidemiological cut-off values — ECOFF) для цих видів загалом вищі, ніж для *C. albicans*.

³ Межові значення, не пов'язані з видом, були встановлені головним чином на основі ФК/ФД даних і не залежать від розподілу МІК конкретного виду *Candida*. Їх використовують лише для мікроорганізмів, для яких не існує власних межових значень.

⁴ Зона технічної невизначеності (ЗТН) становить 2. Реєструвати як «R» з наступною приміткою: «У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекції) вориконазол можна застосовувати за умови забезпечення достатньої експозиції».

⁵ ECOFF для цих видів загалом вище, ніж для *A. fumigatus*, на одне двократне розведення.

⁶ Межові значення, не пов'язані з видом, не встановлені.

Клінічний досвід застосування. У рамках даного розділу сприятливий результат застосування лікарського засобу визначено як повна або часткова відповідь.

Інфекції, спричинені *Aspergillus*, – ефективність у пацієнтів з аспергільозом з несприятливим прогнозом. Вориконазол проявляє *in vitro* фунгіцидну активність проти різних видів *Aspergillus*. Ефективність вориконазолу та його переваги для виживання пацієнтів порівняно зі стандартним препаратом амфотерицин В як терапії першої лінії гострого інвазивного аспергільозу були продемонстровані у відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні з участю 277 пацієнтів з порушенням імунітету, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Вориконазол вводили внутрішньовенно із навантажувальною дозою 6 мг/кг кожні 12 годин протягом перших 24 годин, після чого застосовували підтримуючу дозу 4 мг/кг кожні 12 годин протягом 7 днів. Шлях введення міг бути змінений на пероральне застосування дози 200 мг кожні 12 годин. Медіана тривалості терапії вориконазолом внутрішньовенно становила 10 днів (2-85 днів). Після терапії внутрішньовенно медіана тривалості застосування вориконазолу перорально становила 76 днів (2-232 дні). Задовільна загальна відповідь (повне або часткове зникнення всіх асоційованих симптомів та рентгенографічних/бронхоскопічних змін, що були наявні до початку лікування) спостерігалася у 53 % пацієнтів, які застосовували вориконазол, порівняно з 31 % пацієнтів, які застосовували препарат порівняння. Виживаність пацієнтів за 84-денний період на тлі застосування вориконазолу була статистично значущо вищою, ніж на тлі застосування лікарського засобу порівняння, та було продемонстровано клінічно і статистично значущі переваги вориконазолу як щодо тривалості періоду часу до настання летального наслідку, так і щодо тривалості періоду часу до відміни лікарського засобу через його токсичність. Це дослідження підтвердило результати попереднього проспективного дослідження, в рамках якого було одержано позитивний результат застосування лікарського засобу пацієнтам із факторами ризику несприятливого прогнозу, включаючи реакцію «трансплантат проти хазїїна» та особливо – церебральні інфекції (зазвичай асоційовані зі 100 % летальністю). У цих дослідженнях препарат вивчали при лікуванні аспергільозу придаткових пазух носа, церебрального, легеневого та дисемінованого аспергільозу у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку та паренхіматозних органів, у пацієнтів зі злюкисними захворюваннями крові, злюкисними

пухлинами та СНІДом.

Кандидемія у пацієнтів без нейтропенії. Ефективність вориконазолу порівняно зі схемою лікування амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу як терапії першої лінії кандидемії була продемонстрована у ході відкритого порівняльного дослідження. У дослідженні взяли участь 370 пацієнтів без нейтропенії (віком від 12 років) з документально підтвердженою кандидемією, з яких 248 одержували терапію вориконазолом. 9 пацієнтів групи застосування вориконазолу та 5 пацієнтів групи застосування амфотерицину В із подальшим призначенням флуконазолу також мали мікологічно підтверджені інфекції глибоких тканин. Пацієнти з нирковою недостатністю не включалися у дослідження. Медіана тривалості лікування в обох досліджуваних групах становила 15 діб. За результатами первинного аналізу сприятливу відповідь на лікування згідно з оцінкою Комітету з контролю даних сліпого дослідження було визначено як зникнення/зменшення всіх клінічних ознак та симптомів інфекції разом з ерадикацією *Candida* з крові та інфікованих ділянок глибоких тканин через 12 тижнів після завершення терапії. Результат для пацієнтів, які не оцінювалися через 12 тижнів після завершення терапії, розглядався як несприятливий. За результатами цього аналізу сприятливий результат лікування спостерігався у 41 % пацієнтів в обох групах терапії.

У рамках вторинного аналізу, в якому були використані оцінки Комітету з контролю даних дослідження на момент останньої точки часу, що може бути оцінена (завершення терапії або через 2, 6 чи 12 тижнів після завершення терапії), частота сприятливої відповіді на терапію вориконазолом та амфотерицином В із подальшим застосуванням флуконазолу становила 65 % та 71 % відповідно.

Частота сприятливого результату лікування за оцінкою дослідників у кожній із цих точок часу, що можуть бути оціненими, наведена в таблиці 2

Таблиця 2

Точка часу	Вориконазол (N=248)	Амфотерицин В → флуконазол (N=122)
Завершення терапії	178 (72 %)	88 (72 %)
2 тижні після завершення терапії	125 (50 %)	62 (51 %)
6 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	55 (45 %)
12 тижнів після завершення терапії	104 (42 %)	51 (42 %)

Тяжкі рефрактерні інфекції, спричинені видами Candida. У клінічному дослідженні взяли участь 55 пацієнтів із важкими рефрактерними системними інфекціями, спричиненими видами *Candida* (включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивного кандидозу), у яких попередня протигрибкова терапія, зокрема флуконазолом, була неефективною. Сприятлива відповідь на лікування вориконазолом спостерігалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова відповідь). У пацієнтів, інфікованих резистентними до флуконазолу штамми, що не належали до виду *Candida albicans*, сприятливий результат лікування вориконазолом спостерігався у 3 із 3 пацієнтів, інфікованих *C. krusei* (у всіх – повна відповідь) та у 6 з 8 пацієнтів, інфікованих *C. glabrata* (у 5 – повна відповідь, у 1 – часткова відповідь). Дані щодо клінічної ефективності підтверджувалися обмеженими даними з визначення чутливості збудників до препарату. *Інфекції, спричинені різними видами Scedosporium та Fusarium.* Була продемонстрована ефективність вориконазолу проти таких рідкісних патогенних грибків:

– види *Scedosporium*: сприятлива відповідь на терапію вориконазолом спостерігалася у 16 із 28 пацієнтів, інфікованих *S. apiospermum* (у 6 пацієнтів – повна відповідь, у 10 – часткова), та у 2 з 7 пацієнтів, інфікованих *S. prolificans* (в обох – часткова відповідь). Крім того, сприятлива відповідь спостерігалася у 1 з 3 пацієнтів, інфікованих більш ніж одним патогенним організмом, включаючи різні види *Scedosporium*;

– види *Fusarium*: у 7 з 17 пацієнтів терапія вориконазолом була успішною (3 повних, 4 часткових відповіді). У 3 із 7 пацієнтів спостерігалася інфекційне захворювання очей, в 1 – інфекційне захворювання придаткових пазух носа та 3 пацієнти мали дисеміноване інфекційне захворювання. Ще 4 пацієнти з фузаріозом були інфіковані декількома збудниками; у 2 із цих

пацієнтів спостерігався сприятливий результат лікування.

У більшості пацієнтів, які застосовували вориконазол для лікування вказаних вище рідкісних інфекційних захворювань, спостерігалася непереносимість або резистентність до протигрибкових засобів, що застосовувалися раніше.

Первинна профілактика інвазивних грибкових інфекцій – ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Вориконазол порівнювали з ітраконазолом у якості засобу первинної профілактики у відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні у дорослих і підлітків, що є реципієнтами аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції. Успіх був визначений як можливість проводити профілактику досліджуваним препаратом протягом 100 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (безперервно протягом > 14 днів) і виживання без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції протягом 180 днів після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. До модифікованої групи «вибірка пацієнтів, яким було призначено лікування» (ІТТ-група) увійшли 465 реципієнтів аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, з яких 45 % пацієнтів мали гострий мієлоїдний лейкоз. Кондиціонування було призначено 58 % усіх пацієнтів. Профілактика з використанням досліджуваного лікарського засобу розпочиналась одразу після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин: 224 пацієнти отримували вориконазол і 241 пацієнт отримував ітраконазол. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ІТТ-групі становила 96 днів для вориконазолу і 68 днів для ітраконазолу. Коефіцієнти ефективності та інші вторинні критерії оцінки ефективності представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

<i>Кінцеві точки дослідження</i>	<i>Вориконазол N=224</i>	<i>Ітраконазол N=241</i>	<i>Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)</i>	<i>P-значення</i>
Ефективність на день 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Ефективність на день 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Тривалість профілактики досліджуваним препаратом щонайменше 100 днів	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Коефіцієнт виживання до дня 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції до дня 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Розвиток попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибкової інфекції в період застосування досліджуваного препарату	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Різниця у співвідношеннях, значення 95 % ДІ та Р-значення, отримані після поправки на рандомізацію.

Показники виникнення інвазивної грибової інфекції до дня 180 і первинний критерій ефективності дослідження, тобто «ефективність на день 180», для пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом і кондиціонуванням, відповідно, представлені в таблиці 4.

Гострий мієлоїдний лейкоз

Таблиця 4

Критерії ефективності	Вориконазол (N=98)	Ітраконазол (N=109)	Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)
Виникнення інвазивної грибової інфекції – день 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Ефективність на день 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.

*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Мієлоаблативний режим кондиціонування

Таблиця 5

Критерії ефективності	Вориконазол (N=125)	Ітраконазол (N=143)	Різниця у співвідношеннях і 95 % довірчий інтервал (ДІ)
Виникнення інвазивної грибової інфекції – день 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Ефективність на день 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Первинний критерій ефективності дослідження.

** Демонструється не менша ефективність із запасом 5 %.

*** Різниця у співвідношеннях і 95 % ДІ отримані після поправки на рандомізацію.

Вторинна профілактика інвазивної грибової інфекції – ефективність у реципієнтів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибовою інфекцією. Вориконазол досліджували як засіб вторинної профілактики у відкритому непорівняльному багатоцентровому дослідженні дорослих реципієнтів аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин з попередньо підтвердженою або підозрюваною інвазивною грибовою інфекцією. Первинним критерієм ефективності була частота розвитку попередньо підтверджених або підозрюваних інвазивних грибових інфекцій протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. В ІТТ-групу входило 40 пацієнтів з попередніми інвазивними грибовими інфекціями, в тому числі 31 з аспергільозом, 5 з кандидозом і 4 з іншими видами інвазивної грибової інфекції. Середня тривалість профілактики досліджуваним препаратом в ІТТ-групі становила 95,5 дня. Попередньо підтвержені або підозрювані інвазивні грибові інфекції виникли у 7,5 % (3/40) пацієнтів протягом першого року після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, включаючи один випадок кандидемії, один випадок сцедоспориозу (обидва були рецидивами попередньої інвазивної грибової інфекції) і один випадок зигомікозу. Коефіцієнт виживання на день 180 становив 80,0 % (32/40), а протягом 1 року склав 70,0 % (28/40).

Тривалість терапії. Під час клінічних досліджень 705 пацієнтів застосовували вориконазол довше 12 тижнів, а 164 пацієнти – довше 6 місяців.

Діти. 53 пацієнти дитячого віку від 2 до 18 років отримували лікування вориконазолом у двох проспективних відкритих непорівняльних багатоцентрових клінічних дослідженнях. В одному дослідженні взяв участь 31 пацієнт із можливим, підтвердженим або вірогідним інвазивним аспергільозом, з яких у 14 пацієнтів був підтверджений або вірогідний інвазивний аспергільоз.

Цих пацієнтів включили в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У другому дослідженні взяли участь 22 пацієнти з інвазивним кандидозом, зокрема кандидемією та кандидозом стравоходу, які потребували проведення основної чи резервної терапії. З цих пацієнтів 17 було включено в аналізи ефективності даних модифікованої вибірки пацієнтів, яким було призначено лікування. У пацієнтів з інвазивним аспергільозом сукупна частота загальної відповіді через 6 тижнів становила 64,3 % (9 із 14); частота загальної відповіді в пацієнтів віком від 2 до 12 років становила 40 % (2 з 5), а в пацієнтів віком від 12 до 18 років – 77,8 % (7 із 9). У пацієнтів із кандидемією частота загальної відповіді на момент закінчення лікування становила 85,7 % (6 із 7), а для пацієнтів із кандидозом стравоходу – 70 % (7 із 10). Сукупна частота відповіді (у пацієнтів із кандидемією та кандидозом стравоходу разом) становила 88,9 % (8 із 9) у пацієнтів віком від 2 до 12 років та 62,5 % (5 із 8) у пацієнтів віком від 12 до 18 років.

Клінічні дослідження щодо визначення інтервалу QT_c. Для оцінки впливу дослідних засобів на інтервал QT_c здорових добровольців було проведено плацебо-контрольоване, рандомізоване перехресне дослідження із разовим застосуванням досліджуваного препарату. У ході дослідження застосовувалися 3 дози вориконазолу та кетоконазолу перорально. Скориговане відносно плацебо середнє максимальне подовження інтервалу QT_c порівняно з початковим рівнем становило 5,1, 4,8 та 8,2 мс після застосування 800, 1200 та 1600 мг вориконазолу відповідно та 7,0 мс після застосування 800 мг кетоконазолу. У жодного учасника дослідження подовження інтервалу QT_c не досягло ≥ 60 мс відносно початкового рівня. Перевищення потенційно клінічно значущого порога 500 мс у жодного учасника дослідження не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

Фармакокінетика вориконазолу досліджувалася у здорових добровольців, в особливих груп та у хворих. При пероральному застосуванні лікарського засобу у дозах 200 мг або 300 мг двічі на добу протягом 14 діб у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку аспергільозу (головним чином у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичних та кровотворних тканин) фармакокінетичні характеристики, що досліджувалися, а саме швидкість та рівномірність абсорбції, кумуляція та нелінійний характер фармакокінетики, були аналогічні таким у здорових добровольців.

Фармакокінетика вориконазолу є нелінійною завдяки його інтенсивному метаболізму. При підвищенні дози збільшення експозиції є вищим, ніж пропорційне. Підраховано, що при пероральному застосуванні збільшення дози лікарського засобу з 200 мг до 300 мг при прийомі двічі на добу призводить до підвищення його експозиції (AUC_t) у середньому в 2,5 рази. Пероральна підтримуюча доза 200 мг (або 100 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 3 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. Пероральна підтримуюча доза 300 мг (або 150 мг для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг) досягає експозиції, що відповідає 4 мг/кг при застосуванні внутрішньовенно. При застосуванні навантажувальних доз вориконазолу внутрішньовенно або перорально його концентрація у плазмі крові, близька до рівноважної, досягається впродовж перших 24 годин терапії. Якщо режим навантажувальних доз не використовують, при багаторазовому застосуванні вориконазолу 2 рази на добу у більшості пацієнтів його кумуляція з досягненням рівноважної концентрації у плазмі крові відбувається на 6-ту добу.

Абсорбція.

Вориконазол швидко та майже повністю абсорбується після перорального застосування з досягненням максимальної плазмової концентрації (C_{max}) через 1-2 години після застосування. Абсолютна біодоступність вориконазолу після його перорального застосування становить 96 %. При багаторазовому застосуванні вориконазолу з їжею з високим вмістом жирів рівні C_{max} та AUC_t знижувалися на 34 % та 24 % відповідно. Зміна рН шлункового соку не впливає на абсорбцію вориконазолу.

Розподіл.

Об'єм розподілу вориконазолу в рівноважному стані оцінюється на рівні 4,6 л/кг, що свідчить про його значний розподіл у тканини. Зв'язування вориконазолу з білками плазми крові оцінюється на рівні 58 %.

Вориконазол був ідентифікований у кількостях, що можна виявити, у всіх зразках спинномозкової рідини, взятих у 8 пацієнтів у рамках благодійно-дослідницької програми.

Метаболізм.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вориконазол метаболізується ізоферментами CYP2C19, CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P₄₅₀.

Вориконазол характеризується високою міжсуб'єктною варіабельністю фармакокінетики. Дослідження *in vivo* продемонстрували, що CYP2C19 відіграє значну роль у метаболізмі вориконазолу. Цей фермент характеризується генетичним поліморфізмом. Наприклад, можна очікувати, що 15-20 % пацієнтів монголоїдної раси буде властивий повільний метаболізм цього лікарського засобу. Серед представників європеїдної та негроїдної рас кількість осіб з повільним метаболізмом становить 3-5 %. Дослідження, проведені з участю здорових добровольців європеїдної раси та японців, продемонстрували, що у «повільних метаболізаторів» вориконазолу експозиція лікарського засобу (AUC_t) у середньому в 4 рази вища, ніж у групі порівняння - у гомозиготних «швидких метаболізаторів» вориконазолу. Гетерозиготні «швидкі метаболізатори» вориконазолу мають у середньому в 2 рази вищу експозицію препарату, ніж у групі порівняння – у гомозиготних «швидких метаболізаторів». Головним метаболітом вориконазолу є N-оксид, що становить 72 % усієї кількості мічених радіоактивним ізотопом метаболітів, які циркулюють у плазмі крові. Цей метаболіт характеризується мінімальною протигрибковою активністю та не впливає на загальну ефективність вориконазолу.

Екскреція.

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

При використанні міченого радіоактивним ізотопом вориконазолу в сечі визначалося приблизно 80 % радіоактивності після багаторазового внутрішньовенного застосування лікарського засобу та 83 % – після багаторазового перорального застосування. Більша частина (> 94 %) радіоактивних речовин виводилася з організму протягом перших 96 годин як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування лікарського засобу. Кінцевий період напіввиведення вориконазолу залежить від дози та становить приблизно 6 годин після перорального застосування дози 200 мг. Завдяки нелінійній фармакокінетиці кінцевий період напіввиведення не використовується для оцінки кумуляції або елімінації вориконазолу.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Стать.

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

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

Пацієнти літнього віку.

У дослідженні багаторазового застосування лікарського засобу перорально рівні C_{max} та AUC_t у здорових чоловіків літнього віку (≥ 65 років) були відповідно на 61 % та на 86 % вищими, ніж у здорових молодих чоловіків (18-45 років). Не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей рівнів C_{max} та AUC_t у здорових жінок літнього віку (≥ 65 років) та здорових молодих жінок (18-45 років).

У терапевтичних дослідженнях не здійснювалося коригування дози залежно від віку. Спостерігався взаємозв'язок між плазмовою концентрацією та віком пацієнта. Профілі безпеки

вориконазолу у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку були подібними, тому необхідності коригування дози пацієнтам літнього віку немає.

Діти.

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

Порівняння фармакокінетичних параметрів дітей та дорослих показало, що очікувана загальна експозиція (AUC_t) у дітей після введення навантажувальної дози 9 мг/кг внутрішньовенно була порівнянна з AUC_t у дорослих після застосування навантажувальної дози 6 мг/кг внутрішньовенно. Очікувана загальна експозиція у дітей після застосування підтримуючих доз 4 та 8 мг/кг двічі на добу внутрішньовенно була порівнянна з AUC_t у дорослих після застосування 3 та 4 мг/кг двічі на добу внутрішньовенно відповідно. Очікувана загальна експозиція у дітей після застосування підтримуючої дози 9 мг/кг (максимум 350 мг) двічі на добу перорально була порівнянна з AUC_t у дорослих після застосування 200 мг двічі на добу перорально. Експозиція вориконазолу після застосування дози 8 мг/кг внутрішньовенно буде в 2 рази вищою, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально.

Вища, ніж для дорослих, підтримуюча доза для внутрішньовенного застосування дітям відображає більшу здатність до елімінації у зв'язку з більшою масою печінки відносно маси тіла. Однак при пероральному застосуванні біодоступність препарату у дітей з мальабсорбцією та дуже низькою масою тіла для їхнього віку може бути обмежена. У таких випадках рекомендується застосовувати вориконазол внутрішньовенно.

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

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

Після разового перорального застосування 200 мг лікарського засобу у пацієнтів з легким або помірним цирозом печінки (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю) рівень AUC_t був на 233 % вищим порівняно з рівнем у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Порушення функції печінки не впливає на зв'язування вориконазолу з білками крові.

У ході клінічного дослідження багаторазового застосування лікарського засобу перорально рівень AUC_t був подібним у пацієнтів з помірним цирозом печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю), які застосовували підтримуючу дозу 100 мг двічі на добу, та у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які застосовували по 200 мг препарату двічі на добу. Дані щодо фармакокінетики лікарського засобу у пацієнтів з тяжким цирозом печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Вориконазол застосовувати дорослим і дітям від 2 років для лікування:

- інвазивного аспергільозу;
- кандидемії, що не супроводжується нейтропенією;
- тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до

флуконазолу;

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

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

Протипоказання.

– Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

– Одночасне застосування із субстратами CYP3A4, терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом або хінідіном чи івабрадином, оскільки підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів може призвести до подовження інтервалу QT_c та зрідка – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування із рифампіцином, карбамазепіном та фенобарбіталом, оскільки ці лікарські засоби здатні суттєво знижувати концентрацію вориконазолу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу із ефавірензом у дозі 400 мг на добу або вище, оскільки застосування ефавірензу у таких дозах значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців. Вориконазол також значно підвищує концентрацію ефавірензу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); при застосуванні нижчих доз див. розділ «Особливості застосування»).

– Одночасне застосування із високими дозами ритонавіру (400 мг або вище 2 рази на добу), оскільки застосування таких доз ритонавіру призводить до суттєвого зниження концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців (при застосуванні нижчих доз ритонавіру див. розділ «Особливості застосування»).

– Одночасне застосування з алкалоїдами ріжків (ерготамін, дигідроерготамін), які є субстратами CYP3A4, оскільки підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів може призвести до ерготизму (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування із сиролімусом, оскільки вориконазол може суттєво підвищувати концентрацію сиролімусу у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування із препаратами звіробоя (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування з венетоклаксом на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу, оскільки вориконазол, імовірно, значно підвищує концентрацію венетоклаксу у плазмі крові та збільшує ризик синдрому лізису пухлини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вориконазол метаболізується та пригнічує діяльність ізоферментів цитохрому P₄₅₀ – CYP2C19, CYP2C9, та CYP3A4. Інгібітори або індуктори цих ізоферментів можуть відповідно збільшувати або зменшувати концентрацію вориконазолу у плазмі крові, та існує імовірність, що вориконазол збільшить плазмові концентрації речовин, що метаболізуються цими ізоферментами CYP P₄₅₀; зокрема, це стосується речовин, які метаболізуються CYP3A4, оскільки вориконазол є сильним інгібітором CYP3A4, хоча збільшення AUC залежить від субстрату (див. таблицю нижче).

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

Вориконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають лікарський засіб, який, як відомо, подовжує інтервал QT_c. Якщо також існує вірогідність того, що вориконазол підвищить концентрації у плазмі крові речовин, що метаболізуються ізоферментами

СУР3А4 (деякі антигістаміни, хінідин, цизаприд, пімозид та івабрадин), одночасне застосування протипоказане.

Випадки взаємодії вориконазолу з іншими лікарськими засобами наведено в таблиці 6 (1 раз на добу зазначається як «QD», 2 рази на добу – як «BID», 3 рази на добу – як «TID», а не визначено – як «ND»). Позначення кожного фармакокінетичного параметра ґрунтується на 90 % довірчому інтервалі співвідношення середньгеометричних величин, що знаходиться в межах (\leftrightarrow), нижче (\downarrow) або вище (\uparrow) діапазону 80-125 %. Зірочка (*) вказує на двосторонню взаємодію. AUC_{τ} , AUC_t та $AUC_{0-\infty}$ означають відповідно площу під кривою над дозовим інтервалом, від часу «0» до часу із показником, що визначається, та від часу «0» до нескінченності.

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

Таблиця 6

Лікарський засіб [Механізм взаємодії]	Взаємодія Середньгеометричні зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
Астемізол, цизаприд, пімозид, хінідин та терфенадин та івабрадин [субстрати СУР3А4]	Хоча взаємодію не вивчали, підвищені концентрації у плазмі крові цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QTc та рідкісних випадків появи шлуночкової тахікардії типу «пірует».	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Карбамазепін та барбітурати тривалої дії (наприклад фенобарбітал, мефобарбітал) [потужні індуктори СУР450]	Хоча взаємодію не вивчали, карбамазепін та барбітурати тривалої дії можуть суттєво зменшити концентрацію у плазмі крові вориконазолу.	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Ефавіренз (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) [індуктор СУР450; інгібітор та субстрат СУР3А4] Ефавіренз 400 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом 200 мг 2 рази на добу Ефавіренз 300 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу	Ефавіренз C_{\max} \uparrow 38 % Ефавіренз AUC_{τ} \uparrow 44 % Вориконазол C_{\max} \downarrow 61 % Вориконазол AUC_{τ} \downarrow 77 % Порівняно з ефавірензом 600 мг 1 раз на добу, Ефавіренз C_{\max} \leftrightarrow Ефавіренз AUC_{τ} \uparrow 17 % Порівняно з вориконазолом 200 мг 2 рази на добу, Вориконазол C_{\max} \uparrow 23 % Вориконазол AUC_{τ} \downarrow 7 %	Одночасне застосування стандартних доз вориконазолу з ефавірензом 400 мг 1 раз на добу або вище протипоказане (див. розділ «Протипоказання») Вориконазол можна одночасно застосовувати з ефавірензом за умови підтримуючої дози вориконазолу до 400 мг 2 рази на добу і зменшення дози ефавірензу до 300 мг 1 раз на добу. Після припинення лікування вориконазолом слід

		відновити початкову дозу ефавірензу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).
Алкалоїди ріжків (наприклад ерготамін та дигідроерготамін) [субстрати CYP3A4]	Хоча взаємодію не вивчали, вориконазол може збільшити концентрацію алкалоїдів ріжків у плазмі крові та призвести до ерготизму.	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Рифабутин [потужний індуктор CYP450] 300 мг 1 раз на добу 300 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом 350 мг 2 рази на добу 300 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу	Вориконазол C_{max} ↓ 69 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78 % Порівняно з вориконазолом 200 мг 2 рази на добу, Вориконазол C_{inax} ↓ 4 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 32 % Рифабутин C_{inax} ↑ 195 % Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331 % Порівняно з вориконазолом 200 мг 2 рази на добу, Вориконазол C_{max} ↑ 104 % Вориконазол AUC_{τ} ↑ 87 %	Одночасного застосування вориконазолу та рифабутину слід уникати, якщо тільки користь не перевищує ризик. Підтримуючу дозу вориконазолу можна збільшити до 5 мг/кг при внутрішньовенному введенні 2 рази на добу або з 200 мг до 350 мг при пероральному прийомі 2 рази на добу (з 100 мг до 200 мг при пероральному прийомі 2 рази на добу пацієнтами, маса тіла яких менше 40 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі одночасного прийому рифабутину з вориконазолом рекомендується проводити ретельний моніторинг повного аналізу крові та побічних реакцій на рифабутин (таких як увеїт).
Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу [потужний індуктор CYP450]	Вориконазол C_{max} ↓ 93 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 96 %	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Ритонавір (інгібітор протеази). [потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4] Висока доза 400 мг 2 рази на добу.	Ритонавір C_{max} та AUC_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66 % Вориконазол AUC_{τ} ↓ 82 %	Одночасне застосування вориконазолу та високих доз ритонавіру (400 мг та вище 2 рази на добу) протипоказане. (див. розділ «Протипоказання»).

Низька доза 100 мг 2 рази на добу.	Ритонавір $C_{inax} \downarrow 25 \%$ Ритонавір $AUC_{\tau} \downarrow 13 \%$ Вориконазол $C_{max} \downarrow 24 \%$ Вориконазол $AUC_{\tau} \downarrow 39 \%$	Одночасного застосування вориконазолу та ритонавіру в низькій дозі (100 мг 2 рази на добу) слід уникати, якщо тільки користь не переважає ризику
Звіробій [індуктор <i>CYP450</i> ; індуктор <i>P-gp</i>] 300 мг тричі на добу одночасно з одноразовою дозою вориконазолу 400 мг	У незалежному опублікованому дослідженні Вориконазол $AUC_{0-\infty} \downarrow 59 \%$	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)
Венетоклакс (субстрат <i>CYP3A</i>)	Хоча дослідження не проводили, вориконазол, імовірно, суттєво підвищує концентрації венетоклаксу у плазмі крові.	Одночасне застосування вориконазолу протипоказане на початку лікування та під час фази титрування дози венетоклаксу (див. розділ «Протипоказання») Необхідно зменшувати дозу венетоклаксу, як зазначено в інструкції із застосування венетоклаксу, під час стабільного щоденного дозування; рекомендується ретельний моніторинг ознак токсичності.
Еверолімус [субстрат <i>CYP3A4</i> , субстрат <i>P-gp</i>]	Хоча взаємодію не вивчали, вориконазол може спричинити значне підвищення концентрації еверолімусу у плазмі крові.	Одночасне застосування вориконазолу з еверолімусом не рекомендується, тому що очікується суттєве збільшення концентрації еверолімусу
Налоксегол (субстрат <i>CYP3A4</i>)	Хоча дослідження не проводили, імовірно, що вориконазол може спричинити значне підвищення концентрації налоксеголу у плазмі крові	Одночасне застосування вориконазолу та налоксеголу не рекомендується, оскільки наразі недостатньо даних для надання чітких указівок щодо дозування налоксеголу в такій ситуації (див. розділ «Особливості

		застосування»).
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу [інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4]	Вориконазол C _{max} ↑ 57 % Вориконазол AUC _τ ↑ 79 % Флуконазол C _{max} не визначено Флуконазол AUC _τ не визначено	Зменшення дози та/або частоти прийому вориконазолу та флуконазолу, що усунуло б ці ефекти, не вивчали. Рекомендується моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із вориконазолом, якщо вориконазол застосовувати після флуконазолу.
Фенітоїн [субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450] 300 мг 1 раз на добу 300 мг 1 раз на добу одночасно з вориконазолом 400 мг 2 рази на добу	Вориконазол C _{max} ↓ 49 % Вориконазол AUC _τ ↓ 69 % Фенітоїн C _{max} ↑ 67 % Фенітоїн AUC _τ ↑ 81 % Порівняно з вориконазол 200 мг 2 рази на добу Вориконазол C _{max} ↑ 34 % Вориконазол AUC _τ ↑ 39 %	Слід уникати одночасного застосування вориконазолу та фенітоїну, якщо тільки користь не перевищує ризик. Рекомендується ретельно контролювати рівні фенітоїну у плазмі крові. Фенітоїн можна одночасно застосовувати з вориконазолом за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 5 мг/кг при внутрішньовенно 2 рази на добу або з 200 мг до 400 мг при пероральному застосуванні 2 рази на добу (з 100 мг до 200 мг при пероральному застосуванні 2 рази на добу пацієнтам з масою тіла менше 40 кг)
Флуклоксацилін [Індуктор CYP450]	Повідомлялося про значне зниження концентрації вориконазолу в плазмі крові.	Якщо одночасне застосування вориконазолу з флуклоксациліном не можна виключити, слід проводити моніторинг на предмет потенційної втрати ефективності вориконазолу

		(наприклад, за допомогою терапевтичного моніторингу); може знадобитися збільшення дози вориконазолу.
Летермовір (індуктор CYP2C9 і CYP2C19)	Вориконазол C_{max} ↓ 39 % вориконазол AUC_{0-12} ↓ 44 % вориконазол C_{12} ↓ 51 %	Якщо є необхідність застосовувати вориконазол з летермовіром, то слід стежити за зниженням ефективності вориконазолу.
Антикоагулянти Варфарин одноразова доза 30 мг одночасно з вориконазолом 300 мг 2 рази на добу [субстрат CYP2C9] Інші пероральні кумарини (наприклад фенпрокумон, аценокумарол) [субстрати CYP2C9 та CYP3A4]	Протромбіновий час збільшувався приблизно в 2 рази. Хоча взаємодію не вивчали, вориконазол може підвищувати плазмові концентрації кумаринів, що може призвести до збільшення протромбінового часу.	Рекомендується ретельний моніторинг протромбінового часу або інші відповідні антикоагуляційні тести, а також відповідне коригування дози антикоагулянтів.
Івакафтор (субстрат CYP3A4).	Взаємодію вориконазолу з івакафтором не вивчали, але слід не виключати вірогідність збільшення концентрації у плазмі крові івакафтору, що може збільшити ризик виникнення побічних реакцій.	Рекомендується зниження дози івакафтору.
Бензодіазепіни (наприклад мідазолам, триазолам, алпразолам) [субстрати CYP3A4]	Хоча взаємодію клінічно не вивчали, вориконазол може збільшити плазмову концентрацію бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A4, та призвести до тривалого седативного ефекту.	Слід розглянути можливість зменшення дози бензодіазепінів.
Толваптан (субстрат CYP3A)	Застосування вориконазолу не вивчали, але є вірогідність, що він значно збільшує плазмові концентрації толваптану	Якщо необхідне одночасне застосування вориконазолу з толваптаном, дозу останнього слід зменшити
Імуносупресанти [субстрати CYP3A4] Сиролімус одноразова доза 2 мг Циклоспорин (у стабільних реципієнтів ниркового трансплантата, що отримують тривале	У незалежному опублікованому дослідженні Сиролімус C_{max} ↑ в 6,6 раза Сиролімус $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 11 разів Циклоспорин C_{max} ↑ 13 % Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70 %	Одночасне застосування вориконазолу та сиролімусу протипоказане. На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже

<p>лікування циклоспорином)</p> <p>Такролімус одноразова доза 0,1 мг/кг</p>	<p>Такролімус C_{max} ↑ 117 % Такролімус AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>приймають циклоспорин, рекомендується зменшити дозу циклоспорину вдвічі та ретельно контролювати рівень циклоспорину. Підвищені рівні циклоспорину супроводжувалися нефротоксичністю. <u>В разі припинення застосування вориконазолу слід ретельно контролювати рівні циклоспорину та підвищити його дозу у разі необхідності.</u> На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже приймають такролімус, рекомендується зменшити дозу такролімусу до третини від початкової дози та ретельно контролювати рівень такролімусу. Підвищені рівні такролімусу супроводжувалися нефротоксичністю. <u>В разі припинення застосування вориконазолу слід ретельно контролювати рівні такролімусу та підвищити його дозу у разі необхідності.</u></p>
<p>Опіати тривалої дії [субстрати CYP3A4]</p> <p>Оксикодон одноразова доза 10 мг</p>	<p>У незалежному опублікованому дослідженні</p> <p>Оксикодон C_{max} ↑ в 1,7 раза Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ в 3,6 раза</p>	<p>Слід розглянути можливість зменшення дози оксикодону та інших опіатів тривалої дії, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад, гідрокодону). Може бути потрібний частий моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з опіатами.</p>
<p>Метадон (32-100 мг 1 раз</p>	<p>R-метадон (активний) C_{max} ↑ 31 %</p>	<p>Рекомендується часто</p>

<p>на добу) [субстрат CYP3A4]</p>	<p>R-метадон (активний) $AUC_{\tau} \uparrow 47\%$ S-метадон $C_{max} \uparrow 65\%$ S-метадон $AUC_{\tau} \uparrow 103\%$</p>	<p>контролювати побічні реакції та токсичність, пов'язані з метадонем, включаючи подовження інтервалу QT. Може бути потрібне зменшення дози метадону.</p>
<p>Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [субстрати CYP2C9]</p> <p>Ібупрофен одноразова доза 400 мг</p> <p>Диклофенак одноразова доза 50 мг</p>	<p>S-ібупрофен $C_{max} \uparrow 20\%$ S-ібупрофен $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$</p> <p>Диклофенак $C_{max} \uparrow 114\%$ Диклофенак $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$</p>	<p>Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій та проявів токсичності, пов'язаних із НПЗП. Може бути потрібне зменшення дози НПЗП.</p>
<p>Омепразол (40 мг 1 раз на добу)* [інгібітор CYP2C19; субстрат CYP2C19 та CYP3A4]</p>	<p>Омепразол $C_{max} \uparrow 116\%$ Омепразол $AUC_{\tau} \uparrow 280\%$ Вориконазол $C_{max} \uparrow 15\%$ Вориконазол $AUC_{\tau} \uparrow 41\%$</p> <p>Інші інгібітори протонної помпи, що є субстратами CYP2C19, можуть також інгібуватися вориконазолом, що може призвести до збільшення плазматичних концентрацій цих лікарських засобів.</p>	<p>Коригування дози вориконазолу не рекомендується.</p> <p>На початку застосування вориконазолу пацієнтам, що вже приймають дози омепразолу 40 мг або більше, рекомендується вдвічі зменшити дозу омепразолу.</p>
<p>Пероральні контрацептиви* [субстрат CYP3A4; інгібітор CYP2C19]</p> <p>Норетистерон/етинілестрадіол (1 мг/0,035 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Етинілестрадіол $C_{max} \uparrow 36\%$ Етинілестрадіол $AUC_{\tau} \uparrow 61\%$ Норетистерон $C_{max} \uparrow 15\%$ Норетистерон $AUC_{\tau} \uparrow 53\%$ Вориконазол $C_{max} \uparrow 14\%$ Вориконазол $AUC_{\tau} \uparrow 46\%$</p>	<p>Рекомендується частий моніторинг щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням пероральних контрацептивів та вориконазолу.</p>
<p>Опіати короткої дії [субстрати CYP3A4]</p> <p>Альфентаніл одноразова доза 20 мкг/кг з одночасним застосуванням налоксону</p> <p>Фентаніл одноразова доза 5 мкг/кг</p>	<p>У незалежному опублікованому дослідженні Альфентаніл $AUC_{0-\infty} \uparrow$ в 6 разів</p> <p>У незалежному опублікованому дослідженні</p>	<p>Слід розглянути можливість зменшення дози альфентанілу, фентанілу та інших опіатів короткої дії, які подібні за структурою до альфентанілу та метаболізуються CYP3A4 (наприклад суфентанілу).</p> <p>Рекомендується частий моніторинг щодо</p>

	Фентаніл $AUC_{0-\infty} \uparrow$ у 1,34 раза	пригнічення дихання та побічних реакцій, асоційованих із застосуванням опіатів.
Статини (наприклад ловастатин) [субстрати CYP3A4]	Хоча взаємодію клінічно не вивчали, вориконазол може збільшити плазмові концентрації статинів, які метаболізуються CYP3A4, що може призвести до рабдоміолізу.	Слід розглянути можливість зменшення дози статинів.
Сульфонілсечовина (наприклад толбутамід, гліпізид, глібурид) [субстрати CYP2C9]	Хоча взаємодію не вивчали, вориконазол може збільшити плазмову концентрацію сульфонілсечовини та спричиняти гіпоглікемію.	Рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівня глюкози в крові. Слід розглянути можливість зменшення дози сульфонілсечовини.
Алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрисин та вінбластин) [субстрати CYP3A4]	Хоча взаємодію не вивчали, вориконазол може збільшити плазмові концентрації алкалоїдів барвінку та призвести до нейротоксичності.	Слід розглянути можливість зменшення дози алкалоїдів барвінку.
Інші інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад саквінавір, ампренавір та нелфінавір)* [субстрати та інгібітори CYP3A4]	Клінічно не вивчали. Дослідження <i>in vitro</i> показують, що вориконазол може пригнічувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, а також те, що метаболізм вориконазолу може також пригнічуватися інгібіторами ВІЛ-протеази.	Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів щодо будь-яких проявів лікарської токсичності цих препаратів та/або відсутності їх ефективності, а також коригування дози.
Інші нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) (наприклад делавірдин, невірапін)* [субстрати, інгібітори CYP3A4 або індуктори CYP450]	Клінічно не вивчали. Дослідження <i>in vitro</i> показують, що метаболізм вориконазолу може пригнічуватися ННІЗТ, а вориконазол може пригнічувати метаболізм ННІЗТ. Результати впливу ефавірензу на вориконазол свідчать про те, що метаболізм вориконазолу може бути індукований ННІЗТ.	Може бути потрібний ретельний моніторинг щодо лікарської токсичності та/або відсутності ефективності, а також коригування дози.
Циметидин 400 мг 2 рази на добу [неспецифічний інгібітор CYP450 та підвищує рН шлункового соку]	Вориконазол $C_{max} \uparrow$ 18 % Вориконазол $AUC_{\tau} \uparrow$ 23 %	Коригування дози не потрібне.
Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу [субстрат P-gp]	Дигоксин $C_{max} \leftrightarrow$ Дигоксин $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Коригування дози не потрібне.
Індиавір 800 мг тричі на добу [інгібітор та субстрат CYP3A4]	Індиавір $C_{max} \leftrightarrow$ Індиавір $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Вориконазол $C_{max} \leftrightarrow$ Вориконазол $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Коригування дози не потрібне.
Макролідні антибіотики Еритроміцин 1 г 2 рази на	Вориконазол C_{max} та $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Коригування дози не потрібне.

добу [інгібітор CYP3A4]		
Азитроміцин 500 мг 1 раз на добу	Вориконазол C_{max} та AUC_t ↔ Вплив вориконазолу на еритроміцин або азитроміцин невідомий.	
Мікофенолова кислота одноразова доза 1 г [субстрат УДФ- глюкуронілтрансферази]	Мікофенолова кислота C_{max} ↔ Мікофенолова кислота AUC_t ↔	Коригування дози не потрібне.
Кортикостероїди Преднізолон (одноразова доза 60 мг) [субстрат CYP3A4]	Преднізолон C_{max} ↑ 11 % Преднізолон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Коригування дози не потрібне. За станом пацієнтів, які проходять довготривале лікування вориконазолом і кортикостероїдами (у тому числі інгаляційними, наприклад, будеонідом та інтраназальними кортикостероїдами), слід уважно спостерігати щодо дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування вориконазолом так і після його завершення (див. розділ «Особливості застосування».
Ранітидин (150 мг 2 рази на добу) [підвищує рН шлункового соку]	Вориконазол C_{max} та AUC_t ↔	Коригування дози не потрібне.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість.

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

Серцево-судинні розлади.

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

- вроджене або набуте подовження інтервалу QTc;
- кардіоміопатія, зокрема, на тлі серцевої недостатності;
- синусова брадикардія;
- наявна симптоматична аритмія;
- супутнє застосування лікарського засобу, який, як відомо, спричиняє подовження інтервалу QTc. Такі порушення електролітного балансу як гіпокаліємія, гіпомagneмія та гіпокальціємія, слід виявляти та коригувати, у разі необхідності перед початком та під час лікування

вориконазолом. Було проведено клінічне дослідження із залученням здорових добровольців, у якому вивчали вплив на інтервал QTc одноразових доз вориконазолу, що до 4-х разів перевищували звичайну добову дозу. У жодного з пацієнтів не спостерігався інтервал, що перевищував потенційно клінічно значущий поріг 500 мс.

Гепатотоксичність.

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

Моніторинг функції печінки.

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

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

Побічні реакції з боку органів зору.

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

Побічні реакції з боку нирок.

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

Моніторинг функції нирок.

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

Моніторинг функції підшлункової залози.

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

Серйозні побічні реакції з боку шкіри.

- *Фототоксичність.*
Застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста пов'язане з проявами фототоксичності, зокрема з такими реакціями як ластовиння, лентиго, актинічний кератоз, та псевдопорфірією. При застосуванні лікарського засобу пацієнтам, включаючи дітей, рекомендується уникати впливу прямого сонячного світла та вдаватися до таких заходів як використання захисного одягу та сонцезахисного крему з високим фактором захисту (SPF).
- *Плоскоклітинна карцинома* шкіри (ПКК) спостерігалася у пацієнтів, які раніше повідомляли про фототоксичні реакції. У разі появи фототоксичних реакцій необхідна консультація різних спеціалістів, у т. ч. дерматолога. Слід розглянути можливість припинення прийому вориконазолу та застосування альтернативних протигрибкових засобів. Дерматологічну оцінку слід проводити на систематичній та регулярній основі у кожному випадку, коли прийом вориконазолу продовжується, незважаючи на появу ушкоджень, пов'язаних із

фототоксичністю, з метою раннього виявлення та лікування передракових уражень. Прийом вориконазолу слід припинити у разі виявлення передракових уражень або плоскоклітинної карциноми.

- *Ексфолюативні реакції з боку шкіри.*

У пацієнтів, які застосовували Вориконазол-Віста, виникали ексфолюативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS), що можуть бути небезпечними для життя або летальними. Пацієнти, у яких під час застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста з'явилися висипання, повинні знаходитися під ретельним наглядом. Застосування лікарського засобу слід припинити при прогресуванні уражень.

Явища з боку надниркових залоз.

Надниркова недостатність виникала в деяких пацієнтів унаслідок застосування інших азолів (наприклад, кетоконазолу).

Зворотні випадки надниркової недостатності спостерігались у пацієнтів, які отримували вориконазол.

За пацієнтами, які проходять довготривале лікування вориконазолом і кортикостероїдами (у тому числі інгаляційними, наприклад будесонідом та інтраназальними кортикостероїдами), слід уважно спостерігати на предмет дисфункції кори надниркових залоз як під час лікування вориконазолом, так і після його завершення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Довготривале лікування.

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

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

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

Профілактика.

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

Фенітоїн (субстрат CYP2C9 та потужний індуктор CYP450).

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

Ефавіренз (індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4).

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

Рифабутин (потужний індуктор CYP450).

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

Ритонавір (потужний індуктор CYP450; інгібітор та субстрат CYP3A4).

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

Еверолімус (субстрат CYP3A4, субстрат P-gp).

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

Налоксегол (субстрат CYP3A4).

Одночасне застосування вориконазолу та налоксеголу не рекомендується, оскільки передбачається, що вориконазол значно підвищує концентрації налоксеголу. Наразі недостатньо даних для надання чітких указівок щодо дозування налоксеголу в такій ситуації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метадон (субстрат CYP3A4).

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

Опіати короткої дії (субстрат CYP3A4).

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

Опіати тривалої дії (субстрат CYP3A4).

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

Флуконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4).

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

Діти. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста дітям віком до 2 років не встановлені (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). Вориконазол рекомендовано застосовувати дітям віком від 2 років. У дітей підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалось частіше (див. розділ «Побічні реакції»). Як дорослим, так і дітям необхідний моніторинг функції печінки. У пацієнтів віком 2–12 років пероральна біодоступність лікарського засобу може бути обмеженою через мальабсорбцію та дуже низьку масу тіла. Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати препарат внутрішньовенно. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (включаючи плоскоклітинну карциному шкіри). У дітей частота виникнення реакцій фототоксичності є вищою. Якщо у пацієнтів цієї групи спостерігається прогресування уражень у бік плоскоклітинної карциноми шкіри, необхідно вжити посилені заходи для захисту від сонячних променів. Дітям, які мають ознаки фотостаріння, наприклад, веснянки або лентиго, рекомендується спостереження лікаря-дерматолога та уникнення впливу сонячних променів навіть після припинення застосування лікарського засобу.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою 50 мг містить 7,5 мг натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою 200 мг містить 30 мг натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими станами, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою 50 мг містить лактози, моногідрат 64,94 мг. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою 200 мг містить лактози, моногідрат 259,76 мг.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає відповідних даних щодо застосування вориконазолу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонструвало репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

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

Жінки репродуктивного віку.

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

Період годування груддю.

Проникнення вориконазолу у грудне молоко не досліджували. При початку лікування вориконазолом годування груддю слід припинити.

Репродуктивна функція.

Дослідження на тваринах не продемонстрували погіршення фертильності.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

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

Лікування.

Дорослі.

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

Детальні рекомендації щодо дозування представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

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

*Це також стосується пацієнтів віком від 15 років.

Тривалість лікування.

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

Коригування дози (дорослі).

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

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

У разі застосування для профілактики див. інформацію нижче.

Діти (від 2 до 12 років) та підлітки з низькою масою тіла (12-14 років, маса тіла < 50 кг). Слід застосовувати дозу як для дітей, оскільки у підлітків метаболізм вориконазолу більш подібний до такого у дітей, ніж у дорослих.

Рекомендована схема дозування

Дози	Перорально
Навантажувальна доза (перші 24 години)	Не рекомендовано
Підтримуюча доза (після перших 24 годин)	9 мг/кг двічі на добу (максимальна доза 350 мг двічі на добу)

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

Рекомендується розпочинати лікування з внутрішньовенного введення, пероральне застосування слід розглянути лише після настання суттєвого клінічного покращення. Слід зважати на те, що експозиція вориконазолу після застосування дози 8 мг/кг внутрішньовенно буде в 2 рази вищою, ніж при застосуванні дози 9 мг/кг перорально. Ці рекомендації щодо пероральної дози для дітей ґрунтуються на дослідженнях, у яких вориконазол застосовували у вигляді порошку для приготування пероральної суспензії. Біоеквівалентність порошку для приготування пероральної суспензії та таблеток у дітей не досліджували. Зважаючи на передбачуваний обмежений час проходження по шлунково-кишковому тракту у дітей, абсорбція таблеток у дітей може відрізнятися порівняно з дорослими пацієнтами. Тому для дітей віком від 2 до 12 років рекомендується застосовувати препарат у лікарській формі пероральної суспензії.

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

Доза вориконазолу має відповідати дозі для дорослих.

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

Якщо відповідь пацієнта на лікування є недостатньою, дозу можна поетапно збільшити на 1 мг/кг (або поетапно на 50 мг, якщо спочатку було застосовано максимальну пероральну дозу 350 мг). Якщо пацієнт не може переносити лікування, слід поетапно зменшити дозу на 1 мг/кг (або поетапно на 50 мг, якщо спочатку було застосовано максимальну пероральну дозу 350 мг). Застосування дітям віком від 2 до 12 років з печінковою або нирковою недостатністю не вивчали.

Профілактика у дорослих та дітей.

Профілактику потрібно розпочати в день трансплантації; її тривалість може становити до 100 днів. Профілактика повинна бути якомога коротшою залежно від ризику розвитку інвазивних грибкових інфекцій, які визначаються за ознаками нейтропенії або імуносупресії. Продовження профілактики до 180 днів після трансплантації можливе лише у разі триваючої імуносупресії або реакції «трансплантат проти хазяїна».

Дозування.

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

Тривалість профілактики.

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

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

Нижчезазначена інформація стосується як лікування, так і профілактики.

Коригування дози.

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

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

Підбір дози при одночасному застосуванні з іншими засобами.

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

Комбінації вориконазолу та рифабутину слід у разі можливості уникати. Але у разі нагальної потреби застосування такої комбінації підтримуючу дозу вориконазолу можна збільшити з 200 мг до 350 мг 2 рази на добу перорально (зі 100 мг до 200 мг 2 рази на добу перорально пацієнтам із масою тіла менше 40 кг) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасно з вориконазолом можна застосовувати ефавіренз за умови підвищення підтримуючої дози вориконазолу до 400 мг кожні 12 годин та зниження дози ефавірензу на 50 %, тобто до 300 мг 1 раз на добу. Після відміни вориконазолу слід застосовувати початкову дозу ефавірензу (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності в корекції дози пацієнтам літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок.

Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетичні властивості вориконазолу при його пероральному застосуванні. Немає необхідності у корекції дози препарату пацієнтам із порушенням функцій нирок від помірного до важкого ступеня (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кліренс вориконазолу при гемодіалізі становить 121 мл/хв. Кількість вориконазолу, що виводиться протягом сеансу гемодіалізу тривалістю 4 години, недостатня для необхідності корекції дози лікарського засобу.

Порушення функції печінки.

Пацієнтам із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (клас А або В за класифікацією Чайлда-П'ю) рекомендовано застосовувати звичайні режими навантажувальних доз, при цьому підтримуючу дозу необхідно зменшити вдвічі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дослідження застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста пацієнтам із тяжким хронічним цирозом печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) не проводили. Інформація щодо безпеки вориконазолу при застосуванні пацієнтам із відхиленнями у результатах печінкових проб (аспартаттрансаміназа (АСТ), аланінтрансаміназа (АЛТ), лужна фосфатаза та загальний білірубін більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми) обмежена.

Застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста асоціювалося із підвищенням рівня показників функцій печінки та клінічними ознаками ураження печінки, такими як жовтяниця, тому застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функцій печінки важкого ступеня слід лише тоді, коли користь переважає потенційний ризик. Слід здійснювати ретельний нагляд за

пацієнтами із порушенням функції печінки щодо розвитку токсичних ефектів препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти.

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

Передозування.

Існують дані щодо трьох випадків випадкового передозування. Усі випадки сталися серед дітей, які отримали внутрішньовенну дозу вориконазолу, що до п'яти разів перевищує рекомендовану.

Симптоми. Були повідомлення про одиничну побічну реакцію світлобоязні, що тривала 10 хвилин.

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки вориконазолу в дорослих ґрунтується на інформації з інтегрованої бази даних з безпеки, що охоплює більше 2000 осіб (включаючи 1603 дорослих пацієнти, які брали участь у терапевтичних дослідженнях) та ще 270 дорослих пацієнтів з досліджень профілактики. Ця група пацієнтів є достатньо різноманітною і включає пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кандидозом стравоходу та рефрактерними грибковими інфекціями, пацієнтів без нейтропенії з кандидемією або аспергільозом та здорових добровольців.

Побічними реакціями, про які повідомляли найчастіше, були порушення зору, пірексія, висип, блювання, нудота, діарея, головний біль, периферичний набряк, аномальні функціональні проби печінки, респіраторний дистрес-синдром та біль у животі. Тяжкість побічних реакцій зазвичай була від легкого до помірного ступеня. Жодна клінічно значуща різниця не спостерігалася при аналізі за віком, расою або статтю. Оскільки більшість досліджень були відкритими, нижче зазначено всі побічні реакції, що можуть мати причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням вориконазолу. Побічні реакції визначені на основі об'єднаних даних щодо 1873 дорослих пацієнтів, які брали участь у терапевтичних дослідженнях (1603) і дослідженнях профілактики (270).

Побічні реакції наведені за системами і класами органів та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

У межах кожного групування за частотою, побічні реакції представлено в порядку зменшення проявів.

Система /клас органи	дуже часто	часто	нечасто	рідко	невідомо
<i>Інфекції та інвазії</i>		синусит	Псевдомембранозний коліт		
<i>Доброякісні, злоякісні та не уточнені</i>					Плоскоклітинна карцинома*

новоутворен-ня (включаючи кісти та поліпи)					
З боку системи крові		агранулоцитоз ¹ , панцитопенія, тромбоцитопе- нія ² , лейкопенія, анемія;	недостатність кісткового мозку, лімфаденопатія, еозинофілія	синдром дисемінованого внутрішньосу- динного згортання крові	
З боку імунної системи			гіперчутливість	анафілактоїдні реакції	
З боку ендокринної системи			недостатність надниркових залоз, гіпотиреоз	гіпертиреоз	
З боку метаболізму	Периферич- ний набряк ¹	гіпоглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія			
З боку психіки		депресія, галюцинації, тривожність, безсоння, ажитація, сплутаність свідомості.			
З боку нервової системи	головний біль	судоми, синкопе, тремор, гіпертонія ³ , парестезія, сонливість, запаморочення	набряк головного мозку, енцефалопатія ⁴ , екстрапірамідні розлади ⁵ , периферична невропатія, атаксія, гіпестезія, дизгевзія	печінкова енцефалопатія, синдром Гієна- Барре, ністагм	
З боку органів зору	погіршення зору ⁶	крововиливи в сітківку	розлади з боку зорового нерва ⁷ , набряк диска зорового нерва ⁸ , окулогірний криз, диплопія, склерит, блефарит	атрофія зорового нерва, помутніння рогівки	
З боку органів слуху			зниження слуху, вертиго, шум у вухах		
З боку серцево- судинної системи		надшлуночкова аритмія, тахікардія, брадикардія, артеріальна гіпотензія, флебіт	фібриляція шлуночків, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіо- грамі, надшлуночкова тахікардія,	шлуночкова тахікардія типу «пірует», повна атріовентрику- лярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, вузловий ритм	

			тромбофлебіт, лімфангіт		
<i>З боку дихальної системи</i>	утруднене дихання ⁹	гострий респіраторний дистрес-синдром, набряк легенів			
<i>З боку травного тракту</i>	біль у животі, нудота, блювання, діарея	диспепсія, запор, хейліт, гінгівіт	панкреатит, дуоденіт, глосит, набряк язика, перитоніт, гастроентерит.		
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	відхилення від норм результатів печінкових проб	жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит ¹⁰	печінкова недостатність, гепатомегалія, холецистит, жовчокам'яна хвороба		
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	висипання	ексфоліативний дерматит, макулопапульозний висип, свербіж, алопеція, еритема	синдром Стівенса-Джонсона ⁸ , фототоксичність, пурпура, кропив'янка, алергічний дерматит, папульозні висипання, макульозні висипання, екзема	токсичний епідермальний некроліз ⁸ , медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS) ⁸ , ангіоневротичний набряк, актинічний кератоз*, псевдопорфірія, мультиформна еритема, псоріаз, медикаментозна токсидермія	шкірний червоний вовчак*, ластовиння*, лентиго*.
<i>З боку кістково-м'язової системи</i>		біль у спині	артрит		періостит*
<i>З боку сечовидільної системи</i>		гостри ниркова недостатність, гематурія	некроз ниркових канальців, протеїнурія, нефрит		
<i>Загальні порушення</i>	пірексія	біль у грудях, набряк обличчя ¹¹ , озноб, астенія	грипоподібні захворювання		
<i>Лабораторні показники</i>		підвищення рівня креатиніну в крові	підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня холестерину в крові		

*Побічні реакції, виявлені після виходу лікарського засобу на ринок

¹ Включаючи фебрильну нейтропенію та нейтропенію.

² Включаючи імунну тромбоцитопенічну пурпуру.

³ Включаючи ригідність потиличних м'язів і тетанію.

⁴ Включаючи гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та метаболічну енцефалопатію.

⁵ Включаючи акатизію та паркінсонізм.

⁶ Див. пункт «Погіршення зору» в розділі «Побічні реакції».

⁷ Після виходу лікарського засобу на ринок повідомляли про тривалий неврит зорового нерва (див. розділ «Особливості застосування»).

⁸ Див. розділ «Особливості застосування».

⁹ Включаючи задишку та задишку при фізичному навантаженні.

¹⁰ Включаючи медикаментозне ураження печінки, токсичний гепатит, ураження клітин печінки та гепатотоксичність.

¹¹ Включаючи набряк навколо очей, набряк губ і набряк порожнини рота.

Опис деяких побічних реакцій.

Порушення зору. Порушення зору при прийомі вориконазолу є дуже частими. У терапевтичних дослідженнях порушення зору, пов'язані з лікуванням вориконазолом, були дуже частими (зокрема нечіткість зору, фотофобія, хлоропсія, хроматопсія, кольорова сліпота, ціанопсія, розлади з боку органів зору, наявність у полі зору райдужних кіл гало, нічна сліпота, осцилопсія, фотопсія, мерехтлива скотома, зниження гостроти зору, зорова яскравість, випадіння поля зору, плаваючі помутніння склистого тіла та ксантопсія). У цих дослідженнях під час короткострокового та довгострокового лікування приблизно у 21 % пацієнтів спостерігалися змінене/посилене зорове сприйняття, розмитість зору, зміна кольоросприйняття або світлобоязнь. Ці порушення зору були тимчасовими та повністю оборотними, більшість з яких спонтанно минали протягом 60 хвилин. Жодні клінічно значущі довготривалі зорові ефекти не спостерігалися. Були підтвердження послаблення цих явищ при неодноразовому прийомі вориконазолу. Порушення зору були зазвичай легкого ступеня, що рідко призводили до припинення прийому лікарського засобу та не супроводжувалися довготривалими ускладненнями. Порушення зору можуть бути спричинені більш високими плазмовими концентраціями та/або дозами. Механізм дії невідомий, хоча місцем дії найчастіше є сітківка. Під час дослідження з участю здорових добровольців, у якому вивчали вплив вориконазолу на функцію сітківки, вориконазол спричиняв зменшення амплітуди хвиль на електроретинограмі (ЕРГ). Зміни на ЕРГ не тривали довше 29 днів лікування та були повністю оборотними після відміни вориконазолу. У період постмаркетингового застосування вориконазолу були зареєстровані повідомлення про тривалі візуальні небажані явища.

Дерматологічні реакції. Дерматологічні реакції були частими у пацієнтів, які отримували лікування вориконазолом, проте ці пацієнти мали тяжкі фонові захворювання та приймали різні супутні лікарські засоби. Більшість висипів були легкого або помірного ступеня тяжкості. У рідкісних випадках у пацієнтів виникали тяжкі шкірні реакції, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона (нечасто), токсичний епідермальний некроліз (рідко), медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS) (рідко) та мультиформна еритема (рідко), під час лікування лікарським засобом Вориконазол-Віста. Якщо у пацієнта виникає висип, його стан слід ретельно контролювати. Необхідно припинити прийом вориконазолу, якщо ураження прогресує. Були повідомлення про реакції фоточутливості, такі як ефеліди, лентиго та актинічний кератоз, особливо під час довготривалої терапії. Були повідомлення про плоскоклітинну карциному шкіри у пацієнтів, які приймали Вориконазол протягом тривалих періодів часу; механізм цього явища не встановлено.

Функціональні проби печінки. При застосуванні вориконазолу в ході клінічної програми загальна частота випадків підвищення у > 3 рази від верхньої межі норми (не обов'язково вважалось побічною реакцією) рівня трансаміназ становила 18,0 % у дорослих і 25,8 % у дітей, які застосовували вориконазол для терапії та профілактики. Відхилення від норми показників функції печінки може бути пов'язано з високими плазмовими концентраціями та/або дозами лікарського засобу. Більшість відхилень від норми показників функції печінки зникали під час подальшого застосування лікарського засобу без корекції його дози або після корекції дози,

включаючи відміну лікарського засобу. У пацієнтів з іншими важкими основними захворюваннями застосування вориконазолу було пов'язане з випадками серйозних гепатотоксичних реакцій. Такі реакції включали жовтяницю, гепатит і печінкову недостатність із летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Профілактика. У відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні застосування вориконазолу та ітраконазолу з метою первинної профілактики у дорослих та підлітків, які є реципієнтами аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, без попередньо підтвердженої або підозрюваної інвазивної грибової інфекції повне припинення застосування вориконазолу у зв'язку з побічними реакціями спостерігалось у 39,3 % пацієнтів порівняно з 39,6 % пацієнтів у групі прийому ітраконазолу. Пов'язані з лікуванням побічні реакції з боку печінки призвели до повного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу у 50 пацієнтів (21,4 %), які отримували вориконазол, і у 18 пацієнтів (7,1 %), які отримували ітраконазол.

Діти. Безпеку вориконазолу вивчали у дітей віком 2-12 років при застосуванні вориконазолу у фармакокінетичних дослідженнях та в рамках благодійно-дослідницьких програм. Профіль побічних реакцій у дітей був аналогічним такому у дорослих. Однак спостерігалася тенденція, пов'язана з частішим виявленням підвищення рівня печінкових ферментів у дітей порівняно з дорослими (частота підвищення рівнів трансаміназ у дітей становила 14,2 % порівняно з 5,3 % у дорослих), відзначена у клінічних дослідженнях як побічна реакція. Постмаркетинговий досвід вказує на те, що у дітей частота розвитку побічних реакцій з боку шкіри (особливо еритема) може бути дещо вищою порівняно з дорослими. Повідомлялося про наступні побічні реакції, причинно-наслідковий зв'язок яких із вориконазолом не може бути виключений: реакції фоточутливості, аритмія, панкреатит, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня печінкових ферментів, висипання та набряк диска зорового нерва. Також повідомлялося про розвиток панкреатиту у дітей при застосуванні лікарського засобу в постмаркетинговий період.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, п^о1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.
(відповідальний за випуск серії)