ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ВОРИКОНАЗОЛ

Регистрационный номер: ЛП-005028
Торговое наименование: Вориконазол
Международное непатентованное наименование: вориконазол
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на 1 таблетку 50 мг:
Действующее вещество: вориконазол – 50,000 мг;
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 74,200 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 36,000 мг; повидон-К25 – 9,000 мг; кроскармелоза натрия – 9,000 мг; магния стеарат – 1,800 мг.
Состав оболочки: опадрай II 85F48105 Белый – 5,000 мг; поливиниловый спирт – 2,345 мг; макрогол-3350 – 1,180 мг; тальк – 0,870 мг; титана диоксид – 0,605 мг.
Состав на 1 таблетку 200 мг:
Действующее вещество: вориконазол – 200,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 296,800 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 144,000 мг; повидон-К25 – 36,000 мг; кроскармелоза натрия – 36,000 мг; магния стеарат – 7,200 мг.
Состав оболочки: опадрай II 85F48105 Белый – 20,000 мг; поливиниловый спирт – 9,380 мг; макрогол-3350 – 4,720 мг; тальк – 3,480 мг; титана диоксид – 2,420 мг.
Описание
Дозировка 50 мг.
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.
Дозировка 200 мг.
Капсулообразные двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство
Код АТХ: J02AC03
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием зависимого 14α-стероида, опосредованного через грибковый цитохром P_{450}, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14α-метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обусловливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен к грибковым цитохромам P_{450}, грибам, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P_{450} млекопитающих.
In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибковой действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу и резистентные к итраконазолу *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.
Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) вориконазола была продемонстрирована при инфекциях, вызванных *Aspergillus* spp., включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, а также в отношении ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включая *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium* spp.
Другие грибковые инфекции, при которых применяется вориконазол (с частичным или полным клиническим ответом), включали в себя отдельные случаи инфекций, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporion* spp., *Cocciloides immitis*, *Coniclobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., включая *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp., включая *T. beigelii*.
Продемонстрирована активность вориконазола *in vitro* в отношении клинических штаммов *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*.
Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 мкг/мл до 2 мкг/мл.
Выявлена такая активность вориконазола *in vitro* в отношении *Curvularia* spp. и *Sporothrix* spp., однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.
Фармакокинетика
Общая характеристика
Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.
Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При высоких дозах наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC-). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению AUC τ в среднем в 2 раза. Воздействие вориконазола, подаваемого перорально дозы 200 мг (или 100 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) соответствует воздействию вориконазола при применении внутривенно в дозе 3 мг/кг. При приеме внутрь, подаваемой дозы 300 мг (или 150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) приводит соответствует воздействию вориконазола при внутривенном применении в доза 4 мг/кг.
При приеме насыщающая доза вориконазола равновесная концентрация достигается в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних терапевтических (но не в насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.
Всасывание и распределение
Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96%. При многократном приеме вориконазола с пищей с большим содержанием жиров C_{max} и AUC τ снижается на 34% и 24%, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.
Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет 4,6 л/кг, что свидетельствует об активном распределение вориконазола в ткани. Связывание с белками плазмы крови составляет 58%.
Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и определяется в спинномозговой жидкости.
Метаболизм
Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола наблюдается у 15-20 % представителей европейской и монгольской расы и у 3-5 % представителей других рас. Основным метаболитом вориконазола является N-оксид, доля которого составляет около 72% от общего количества циркулирующих в плазме крови метаболитов с радиоактивной меткой. Этот метаболит обладает минимальной противогрибковой активностью и не вносит вклада в клинический эффект вориконазола.
Выведение
Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2% от введенной дозы препарата.
После многократного приема вориконазола внутрь или внутривенного введения в мочу обнаруживается около 83% и 80% дозы препарата, соответственно. Большая часть (> 94%) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь и внутривенного введения (18-65 лет) лет.
Период полувыведения ($T_{1/2}$) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{1/2}$ не позволяет предсказывать наличие или отсутствие кумуляции, а также судить о параметрах выведения вориконазола.
Фармакокинетика в особых клинических случаях
Пол
При многократном приеме вориконазола внутрь C_{max} и AUC τ у здоровых молодых женщин были на 83% и 113% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC τ у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100% выше, чем у мужчин. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрация в плазме крови у мужчин и женщин сходны.
Возраст
При многократном приеме вориконазола в виде таблеток внутрь C_{max} и AUC τ у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61% и 86% соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий C_{max} и AUC τ у здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) и здоровых молодых женщин (18-45 лет) нет. Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.
Дети
Предполагаемая общая концентрация вориконазола у детей при приеме внутрь поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимально 350 мг) два раза в сутки сопоставима с таковой у взрослых при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг два раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в доза 8 мг/кг в два раза выше, чем при приеме вориконазола внутрь в доза 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может отличаться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте; в этом случае может быть показано внутривенное введение.
У большинства пациентов концентрация вориконазола в плазме крови соответствует этому показателю у взрослых пациентов. Тем не менее, отмечались меньшие значения концентрации вориконазола в плазме крови у некоторых подростков с низкой массой тела по сравнению со взрослыми и были ближе к значениям нижнего предела у детей. Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозу вориконазола, рекомендованную для детей.
Нарушение функции почек
При однократном приеме внутрь у больных 24 доз пациентам с нормальной функцией почек и пациентам с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) – 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови у пациентов с различной степенью почечной недостаточности.
Нарушение функции печени
После однократного приема внутрь вориконазола в доза 200 мг AUC τ у пациентов с легкой или средней степенью тяжести цирроза печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) была на 223% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови.
При многократном приеме препарата внутрь AUC τ вориконазола сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (класс B по шкале Чайлд-Пью), получающих лечение с поддерживающей дозой 100 мг 2 раза в сутки, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в доза 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) нет. Рекомендации по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и доза».
Показания к применению
- Инвазивный аспергиллез.
- Кандидоз у пациентов без нейтропении.
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*).
- Кандидоз пищевода.
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из группы высокого риска (решившись трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с трансплантатом против хозяина).
- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания
- гиперчувствительность к вориконазолу или любому другому компоненту препарата;
- одновременное применение со следующими препаратами: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или кинидин; сапроптерин; рифампицин, карбамазепин и длительное действующие барбитураты (например, фенобарбитал), рифабутин, эфавиренз в высоких дозах (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой продырявленный (индуктор цитохрома P_{450} и P- гликопротеина);
- дефицит галактозы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст младше 3 лет (для пероральной формы).

С осторожностью
Повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов.
Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.
У пациентов с злокачественными опухолями, получающих или предназначенных к приему АТ, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. У пациентов с нарушениями электролитного баланса, такими как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.
Применение в период беременности и грудного вскармливания
Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.
В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.
Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Вориконазол должны использовать надежные методы контрацепции.
Способ применения и доза
Внутрь за 1 час до еды или через 1 ч после приема пищи.
Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.
Взрослые пациенты
Применение вориконазола следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможно переход на пероральный прием препарата при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при пероральном приеме, достаточную 96% (см. раздел «Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение без коррекции дозы.
В таблице приведена подробная информация по дозированию препарата Вориконазол

	Внутривенные инфузии	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и выше	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Насыщающая доза – все показания (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	не рекомендуется	не рекомендуется
	Поддерживающая доза (после первых 24 ч)		
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток/профилактика «прорывных» грибковых инфекций у гематологических пациентов	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Инвазивный аспергиллез/инвазивные, вызванные Scedosporium spp. и Fusarium spp./другие тяжелые грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоза у пациентов без проявлений нейтропении	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	3 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Побор дозы для приема внутрь.
При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Вориконазол для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг каждые 12 ч до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.
Если пациент не переносит препарат в высокой дозе (то есть 300 мг внутрь каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг каждые 12 ч (для пациентов с массой тела менее 40 кг – до 100 мг каждые 12 ч). Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов лабораторных исследований. Длительность лечения не должна превышать 180 дней.
Профилактика у взрослых и детей
Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продолжить профилактику до 180 дней после трансплантации можно только в случае проведения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались.
Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.
Нарушение функции почек
Коррекция дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется.
Нарушение функции печени
При острой нарушении функции печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), корректив дозы не требуется, но рекомендуется продолжить контроль показателей функции печени.
Пациентам с легкой или средней степенью нарушения функции печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) применяют стандартную дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снизить в 2 раза. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) препарат Вориконазол следует использовать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсичности действия препарата.
Пожилые пациенты
Коррекция дозы не требуется.
Дети
Препарат в виде таблеток назначают детям в том случае, если ребенок может глотать таблетки.
Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 3 до 12 лет) и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг:

	Внутривенные инфузии	Внутрь
Насыщающая доза (первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч	не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг два раза в сутки (максимально 350 мг два раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения вориконазола, а возможность перорального приема препарата Вориконазол следует рассматривать только после клинической оценки пациента для оценки абсолютной возможности пероральной терапии.
Следует принимать во внимание, что эффект вориконазола при внутривенном введении в доза 8 мг/кг приблизительно в два раза более выражен, чем при применении внутрь в доза 9 мг/кг.
Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола для приема внутрь у детей не изучались.
Если ребенок может глотать таблетки, то дозу препарата округляют до ближайшей дозы в мг/кг, кратной 50 мг, и назначают в виде целых таблеток, т.е. таблетки дробить нельзя.
Рекомендации по применению вориконазола внутрь у детей даются на основании исследований его применения в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Биоэквивалентность вориконазола для приема внутрь в таблетках и в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь не изучалась. Учитывая, что у детей замедлено проскакивание пищи через желудочно-кишечный тракт, вполне вероятно, что всасывание вориконазола для приема внутрь в таблетках будет иным, чем у взрослых.
Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушением функции печени или почек не изучалось.
У подростков в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) дозы вориконазола такие же, как для взрослых.
Коррекция дозы
При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применялись максимально дозу 350 мг).
Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применялись максимальную дозу 350 мг).
Побочное действие
Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонения от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферическая отечность, боль в животе и утомление, дыхание. Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности препарата от возраста, расы или пола не выявлено.
Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями всемирной организации здравоохранения: очень часто – ≥10%; часто – ≥ 1% и <10%; нечасто – ≥0,1% и <1%; редко – ≥0,01% и <0,1%; очень редко – <0,01%, частота не известна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – синусит, гастроэнтерит, гингивит; *нечасто* – пневмонии бактериальной колит, лимфаденит, перитонит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопению с острым течением), анемия, лейкопения, лейкопения, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лимфаденопатия.
Нарушения со стороны иммунной системы: часто – сыпь, лекарственная лихорадка; *редко* – анафилактоидные реакции.
Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто – недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; *редко* – гипертиреоз.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – периферические отеки, гипергликемия, гипонатриемия (выявлена в пострегистрационных исследованиях).
Нарушения психики: часто – депрессия, галлюцинации, тревога, бессонница, ажитация, спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *часто* – синкопе, тремор, нарушения, сонливость, головокружение, судороги, нистагм, нечастое – отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидные расстройства, периферическая нейропатия, атаксия, гипостезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); *редко* – печеночная энцефалопатия, синдром Гийена-Барре.
Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – нарушения зрения (в т.ч. нечеткость зрения, затуманивание зрения, фотофобия, хроропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, ацианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, миопатическая постоянная, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект поля зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и кератопсия); *часто* – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза; *нечасто* – неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, склерит, диплопия, блефарит; *редко* – атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго, нечасто, шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца: часто – наджелудочная аритмия, тахикардия, брадикардия; *нечасто* – фибрилляция желудочков, желудочная экстрасистолия, желудочная тахикардия, удлинение интервала «QT», аритмия типа «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловая аритмия.
Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия, флебит; *нечасто* – тромбофлебит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – учащение дыхания; *часто* – острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; *часто* – хейлит, диспепсия, запор; *нечасто* – дуоденит, гастрит, панкреатит, отек языка.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); *часто* – желтуха, холестатическая желтуха, гепатит; *нечасто* – холецистит, холестиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто– сыпь; *часто* – экзофициальный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема; *нечасто* – синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, гирсутизм, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь; *редко* – псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема, частота неизвестна – кожная форма системной красной волчанки.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – острая почечная недостаточность, гематурия; *нечасто* – нефроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка; *часто* – озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный), боль в отеке; *редко* – гипергидроз.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна – плоскоклеточный рак кожи.
Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови; *нечасто* – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.
Побочное действие при применении у детей
Было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдались более высокие частоты повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.
Передозировка
Известно о трех случаях непреднамеренной передозировки. Все упомянутые случаи произошли у детей, которым внутривенно была введена доза вориконазола, в пять раз превышающая рекомендованную. При этом зарегистрировано единственное случай нежелательной реакции в виде фотофобии, продолжительностью 10 минут.
Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.
Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P_{450} (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) могут вызвать соответственно повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.
Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P_{450} – CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, и может повышать лекарственные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P_{450}.
Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице ниже:

Лекарственные средства (механизм взаимодействия)	Рекомендации при одновременном применении
Антибиотики, терфенадин, цизаприд, пимозид и кинидин *(субстраты изофермента CYP3A4)*	**Противопоказано** Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышение концентрации в плазме данных лекарственных средств, может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию желудочной тахикардии по типу «пируэт».
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенобарбитал, мефобарбитал) *(мощные индукторы цитохрома P_{450})* Эфавиренц (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) *(индуктор цитохрома P_{450}, ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)* Одновременное применение эфавиренца в доза 400 мг 1 раз в сутки и вориконазола в доза 200 мг 2 раза в сутки* Одновременное применение 300 мг эфавиренца 1 раз в сутки и вориконазола 400 мг 2 раза в сутки	**Противопоказано.** Рекомендации при одновременном применении: вориконазол противопоказан у больных, получающих лечение эфавиренцем. Одновременное применение вориконазола и эфавиренца в доза 400 мг 1 раз в сутки следует избегать, если ожидаемая польза от терапии вориконазолом превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *Эфавиренц (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, индуктор цитохрома P_{450}, ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)* В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренца дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг 2 раза в сутки, а дозу эфавиренца уменьшить до 300 мг каждые 24 ч (см. раздел «Способ применения и доза»).
Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин) *(субстраты изофермента CYP3A4)*	**Противопоказано** Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентрации в плазме данных лекарственных средств и приводить к эрготизму.
Рифабутин 300 мг 1 раз в сутки *(мощный индуктор цитохрома P_{450})* 300 мг 1 раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг 2 раза в сутки)* Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки *(мощный индуктор цитохрома P_{450})*	**Противопоказано** C_{max} рифабутина ↑195% AUC- рифабутина ↑331% C_{max} вориконазола ↓69% AUC- вориконазола ↓78% В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑104% AUC- вориконазола ↑87% C_{max} вориконазола ↓93% AUC- вориконазола ↓96%
Ритонавир (ингибитор протеаз) *(мощный индуктор цитохрома P_{450} и индуктор и субстрат изофермента CYP3A4)* Высокие дозы (400 мг 2 раза в сутки)	C_{max} и AUC- ритонавира ⇔ C_{max} вориконазола ↓66% AUC- вориконазола ↓82%
Низкие дозы (100 мг 2 раза в сутки)*	C_{max} ритонавира ↓25% AUC- ритонавира ↓13% C_{max} вориконазола ↓24% AUC- вориконазола ↓39%
Зверобой продырявленный *(индуктор цитохрома P_{450} и P-гликопротеина)* 300 мг 3 раза в сутки с однократной дозой вориконазола 400 мг	AUC0-τ вориконазола ↓59%
Эверолимус *(субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина)*	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса.	Одновременное применение не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол может значительно повышает концентрацию эверолимуса в плазме крови. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по режиму дозирования. Подходящий режим коррекции дозы жилки эверолимуса при приеме вориконазола и вориконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после фунгицида, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с применением вориконазола.
Фенитоин *(субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор системы цитохрома P_{450})* 300 мг 1 раз в сутки	C_{max} вориконазола ↓49% AUC- вориконазола ↓69%	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови.
300 мг 1 раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в доза 400 мг 2 раза в сутки)*	C_{max} фенитоина ↑67% AUC- фенитоина ↑81% В сравнении с вориконазолом 200 мг 2 раза в сутки: C_{max} вориконазола ↑34% AUC- вориконазола ↑39%	Одновременное применение возможно только в случае, если подтверждающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь 2 раза в сутки (у пациентов с массой тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь 2 раза в сутки).
Фенобарбитал *(субстрат изофермента CYP2C9)*	Увеличение максимального протромбинового времени было приблизительно в 2 раза. Предполагается, что вориконазол может увеличивать концентрации в плазме крови субстратов, которые метаболизируются с участием протромбинового времени.	Если пациентам, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо установить влияние на показатели протромбинового времени с целью внесения соответствующих изменений в дозировку данных препаратов.
Бензодиазепины (например, мидазолам, триазолам, алпразолам) *(субстраты изофермента CYP3A4)*	In vitro вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.
Иммунодепрессанты *(субстраты изофермента CYP3A4)*		
Сиролимус (2 мг однократно)	C_{max} сиролимуса ↑в 6.6 раз AUC0-τ сиролимуса ↑в 11 раз	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано.
Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии)	C_{max} циклоспорина ↑13% AUC0-τ циклоспорина ↑70%	При применении вориконазола у пациентов, получающих циклоспорин, рекомендуется контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	C_{max} такролимуса ↑117% AUC0-τ такролимуса ↑221%	При применении вориконазола у пациентов, получающих такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты *(субстраты изофермента CYP3A4)*		
Оксикодон (10 мг однократно)	C_{max} оксикодона те 1.7 раз AUC0-τ оксикодона те 3.6 раз	Следует оценить возможность снижения дозы оксикодона и другие длительно действующих опиатов, метаболизирующихся с участием CYP3A4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль состояния пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реакций связанных с опиатами.
Метадон (32-100 мг 1 раз в сутки)	C_{max} R-метадона (активного метаболита) ↓31% AUC- R-метадона (активного метаболита) ↓47% C_{max} S-метадона ↑65% AUC- S-метадона ↑103%	Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к развитию токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе, удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) *(субстраты изофермента CYP2C9)*		
Ибупрофен (400 мг однократно)	C_{max} S-ибупрофена ↑20% AUC0-τ S-ибупрофена ↑60%	Пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозу НПВП.
Диклофенак (50 мг однократно)	C_{max} диклофенака ↑114% AUC0-τ диклофенака ↑78%	Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале терапии вориконазолом у пациентов, уже получающих терапию оксипрозином в доза 40 мг или выше, рекомендуется дозу оксипрозина уменьшить вдвое.
Оксипрозин (40 мг 1 раз в сутки)* *(ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изофермента CYP2C19 и CYP3A4)*	C_{max} оксипрозина ↑16% AUC- оксипрозина ↑280% C_{max} вориконазола ↑15% AUC- вориконазола ↑41%	Вориконазол также может оказывать действие другие ингибиторы протеазы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить