

БЕКТЕМ
Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
алдындагы Дары каражаттары жана
медициналык буюмдар департаментинин
директорунун орун басары
Бекбоев К.Т. _____
«30» август 2023-ж.

ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

1. ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН АТЫ

Вифенд, 50 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Вифенд, 200 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү зат: вориконазол

Вифенд, 50 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Ар бир таблеткада вориконазол 50 мг камтылган.

Вифенд, 200 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Ар бир таблеткада вориконазол 200 мг камтылган.

Дары препаратынын курамында эске алынууга тийиш болгон көмөкчү заттар:

Вифенд, 50 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Ар бир таблеткада 63,42 мг лактоза моногидраты бар.

Вифенд, 200 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Ар бир таблеткада 253,675 мг лактоза моногидратты камтыйт.

Көмөкчү заттардын толук тизмеси 6.1 бөлүмдө келтирилген.

3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Вифенд 50 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар.

Сүрөттөмөсү:

Тегерек, эки тараптуу томпок жука чел кабык менен капталган, ак же дээрлик ак, бир тарабында «VOR50» жана экинчи тарабында «Pfizer» гравировкасы чегилген таблеткалар.

Вифенд 200 мг жука чел кабык менен капталган таблеткалар.

Сүрөттөмөсү:

Сүйрү, эки тараптуу томпок, жука чел кабык менен капталган, ак же дээрлик ак түстөгү бир бетинде "VØR200" жана экинчи бетинде "Pfizer" гравировкасы чегилген таблеткалар. Туурасынан кесилген жерде таблеткалардын өзөгү ак же дээрлик ак түстө.

4 . КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

4.1. Колдонуу үчүн көрсөтмөлөр

Вифенд - бул чоңдорго жана 2 жаштан жогорку балдарга төмөнкү көрсөтмөлөр үчүн колдонулуучу кеңири спектрдеги триазолдук топтугу мите козу карынга каршы препарат:

- Инвазивдик аспергиллезди дарылоо.
- Нейтропениясы жок бейтаптарда кандидемияны дарылоо.
- Candida тукумундагы (анын ичинде *C. krusei*) мите козу карындары менен козголгон, флуконазолго туруктуу, олуттуу инвазивдүү инфекцияларды дарылоо.
- Scedosporium жана Fusarium тукумундагы мите козу карындар менен козголгон оор мите козу карын инфекцияларды дарылоо.
- Вифенд биринчи кезекте прогрессивдүү жана өмүргө коркунуч туудурган инфекциялары бар бейтаптарга колдонулушу керек.
- Аллогендик гемопоэтикалык өзөктүү клеткаларды трансплантациялоодон (ГӨКТ) өткөн жана бул инфекциялардын пайда болуу коркунучу жогору болгон бейтаптарда инвазиялык мите козу карын инфекциялардын алдын алуу.

4.2. Дозалоо режими жана колдонуу жолу

Дозалоо режими

Зарыл болсо, вориконазол менен дарылоонун алдында жана дарылоо учурунда гипокалиемия гипомагниемия жана гипокальциемия сыяктуу электролиттик зат алмашуунун бузулууларын аныктоо жана оңдоо керек (4.4 бөлүмүн караңыз).

Дарылоо

Чоң бейтаптар

1-күнү тең салмактуу концентрацияга жакын кан плазмасындагы препараттын концентрациясына жетүү үчүн Вифенд препаратынын белгиленген жүктөө дозасын кан тамырга куюу же пероралдык кабыл алуу менен баштоо керек. Ичип кабыл алуудагы препараттын жогорку биожеткиликтүүлүгүн (96%; 5.2 бөлүмүн караңыз) эске алуу менен, эгерде клиникалык жактан көрсөтүлсө, препаратты кан тамырга куюудан пероралдык кабыл алууга жана кайрадан тескери алмаштырып өзгөртүүгө болот.

Препаратты дозалоо боюнча толук сунуштар төмөнкү таблицанда келтирилген.

	Кан тамырга	Пероралдык колдонуу	
		40 кг жана андан жогору*дене салмактагы бейтаптар	Дене салмагы 40 кг дан аз бейтаптар*
Каныккан дозанын режими (биринчи 24 саат)	ар бир 12 саат сайын 6 мг/кг	ар бир 12 саат сайын 400 мг	ар бир 12 саат сайын 200 мг
Колдоочу доза (дарылоо башталгандан 24 сааттан кийин)	4 мг/кг суткасына эки жолу	200 мг суткасына эки жолу	100 мг суткасына эки жолу

* 15 жаштан жогорку курактагы бейтаптарга да тиешелүү.

Дарылоонун узактыгы

Дарылоонун узактыгы бейтаптардагы клиникалык жана микологиялык жоопту эске алуу менен мүмкүн болушунча кыска болушу керек. Вориконазолду узак мөөнөттүү колдонууда (180 күндөн ашык аралыкта же 6 ай) пайда менен кооптуулук катышына кылдат баа берүү керек (4.4 жана 5.1 бөлүмдөрүн караңыз).

Дозаны түүралоо (чоңдордо)

Дарылоого жетишсиз жооп болгон учурда, пероралдык колдоочу дозасын суткасына эки жолу 300 мг чейин көбөйтүүгө болот. Дене салмагы 40 кг аз бейтаптар үчүн, пероралдык кабыл алуу дозасы күнүнө эки жолу 150 мг чейин көбөйтүлүшү мүмкүн.

Жогорку дозаларды көтөрө албаган учурда, суткасына эки жолу 200 мг колдоочу дозага жеткенге чейин 50 мг кадамдар менен пероралдык доза акырындык менен азайтылат (дене салмагы 40 кг дан аз бейтаптарда - суткасына эки жолу 100 мг).

Алдын алуу максатта препаратты колдонуу боюнча сунуштар төмөндө келтирилген.

Балдарга (2 жаштан < 12 жашка чейин) жана дене салмагы аз (12 жаштан 14 жашка чейин < 50 кг) жаш өспүрүмдөргө колдонуу

Вориконазолду балдардагыдай эле дозада колдонуу керек, анткени жаш өспүрүмдөрдө вориконазолдун метаболизми чоңдорго караганда балдардагы метаболизмге көбүрөөк окшош.

Төмөнкү дозалар режимин сунушталат:

	Кан тамырга	Пероралдык колдонуу
Каныккан дозанын режими (биринчи 24 саат)	9 мг/кг ар бир 12 саат сайын	Сунушталбайт
Колдоочу доза (дарылоо башталгандан 24 сааттан кийин)	8 мг/кг суткасына эки жолу	9 мг/кг суткасына эки жолу (максималдуу дозасы 350 мг суткасына эки жолу)

Эскертүү. 2 жаштан < 12 жашка чейинки иммунитетти начар 112 баланын жана 12 жаштан < 17 жашка чейинки 26 иммунитетти начар өспүрүмдөрдүн популяциялык фармакокинетикалык анализинин негизинде түзүлгөн.

Препаратты кан тамырга куюу менен дарылоону баштоо сунушталат; пероралдык колдонуу олуттуу клиникалык жакшыруу кийин гана каралышы керек. 8 мг/кг дозада препаратты кан тамырга куюунун дозасында вориконазолдун таасиринин деңгээли 9 мг/кг дозада пероралдык кабыл алууга караганда болжол менен эки эсе жогору экендигин белгилей кетүү керек.

Ичип кабыл алуу үчүн суспензияны даярдоого арналган порошок түрүндөгү вориконазолдун формасындагы препаратты балдарга пероралдык колдонууда дозаны тандоо боюнча сунуштар изилдөөлөрдүн жыйынтыгына негизделген. Ичип кабыл алуу үчүн суспензияны даярдоого арналган порошоктун жана таблеткалардын биоэквиваленттүүлүгү балдар курагындагы бейтаптарда изилденген эмес. Балдардын ичеги аркылуу өтүү убактысы чоңдорго караганда кыска болгон фактыны эске алып, балдарда жана чоңдордо таблетка түрүндөгү препараттын синирүү эффективдүүлүгү ар кандай болушу мүмкүн. Ушуга байланыштуу 2 жаштан < 12 жашка чейинки балдарга суспензияны ичип кабыл алуу үчүн колдонуу сунушталат.

Өспүрүмдөрдүн башка топтору (12 жаштан 14 жашка чейинки жана дене салмагы салмагы ≥ 50 кг болгондор; дене салмагына карабастан 15 жаштан 17 жашка чейин)

Вориконазол чоңдорго окшош дозада дайындалат.

Дозаны тууралоо (балдарда [2 жаштан < 12 жашка чейин] жана дене салмагы төмөн кичүү жаштагы өспүрүмдөрдө [12 жаштан 14 жашка чейин < 50 кг])

Эгерде бейтаптын дарылоого жакшы жооп бербесе, анда пероралдык доза 1 эсеге көбөйтүлүшү мүмкүн мг/кг (же 50 кадам менен мг, эгерде башында эле препарат максималдуу пероралдык 350 мг дозада кабыл алынган болсо). Эгерде бейтап тарабынан дарылоо көтөрө албастыка учураса, анда пероралдык колдонууга доза 1 мг/кг кадамга азайтылышы керек (же 50 мг кадам менен, эгерде башында эле препарат 350 мг максималдуу пероралдык дозада кабыл алынган болсо).

Боор же бөйрөк алсыздыгы бар 2 жаштан < 12 жашка чейинки балдарда препаратты колдонуу изилдене элек (4.8 жана 5.2 бөлүмдөрүн караңыз).

Чоңдордо жана балдарда алдын алып колдонуу

Алдын алуу максатында дарылоону трансплантациялоо күнүн баштоо сунушталат жана 100 күнгө чейин созулушу мүмкүн. Алдын алып колдонуунун узактыгы мүмкүн болушунча кыска болушу керек жана нейтропениянын же иммуносупрессиянын болушу менен

аныкталган инвазиялык мите козу карын инфекциянын (ИМКИ) өнүгүү кооптуулугун баалоонун негизинде тандалышы керек. Узакка созулган иммунодепрессияда же «трансплантаттын ээсине каршы» реакциясында (ТЭКР) дарылоо трансплантациядан кийин 180 күндөн ашык эмес улантылышы мүмкүн (5.1 бөлүмүн караңыз).

Дозасы

Алдын алуу үчүн сунушталган дозалоо режими ылайыктуу курактагы топтордогу дарылоодогудай болот. Дарылоодо колдонулган дозалоо режими жөнүндө маалымат жогорудагы таблицаларда берилген.

Алдын алып колдонуунун узактыгы

Вориконазолдун 180 күндөн ашык коопсуздугу жана натыйжалуулугу клиникалык сыноолордо жетиштүү изилденген эмес.

Вориконазолду 180 күндөн ашык (6 ай) профилактикалык колдонууда пайда-кооптуулук катышына кылдат баа берүү керек (4.4 жана 5.1 бөлүмдөрүн караңыз).

Төмөнкү көрсөтмөлөр дарылоого да, алдын алууга да тиешелүү

Дозаны тууралоо

Алдын алуу максатында колдонулганда, препараттын жетишсиз эффективдүүлүгү же аны менен байланышкан жагымсыз реакциялар пайда болгон учурда дозасын өзгөртүү сунушталбайт. Эгерде бул препаратты колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакциялар пайда болсо, вориконазолду колдонууну токтотуп, мите козу карынга каршы альтернативдүү препаратты колдонууну карап чыгуу сунушталат (4.4 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз).

Башка препараттар менен бирге кабыл алынганда дозасын тууралоо

Фенитоинди вориконазол менен бирге колдонууга болот, эгерде акыркынын колдоочу дозасы суткасына эки жолу 200 мг дан 400 мг га чейин көбөйтүлгөн (дене салмагы 40 кг дан аз бейтаптарда суткасына эки жолу 100 мг дан 200 мг га чейин) (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз).

Вориконазолду рифабутин менен бирге колдонуудан оолак болуу керек. Бирок, эгерде бул препараттарды бирге колдонуу өтө зарыл болсо, вориконазолдун колдоочу дозасын күнүнө эки жолу 200 мг дан 350 мг чейин көбөйтүүгө болот (салмагы 40 кг дан аз бейтаптарда суткасына эки жолу 100 мг дан 200 мг чейин) (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз).

Эгерде вориконазолдун колдоо дозасы ар бир 12 саат сайын 400 мг чейин көбөйтүлсө жана эфавиренздин дозасы 50% га суткасына бир жолу 300 мг чейин азайтылса, Эфавирензди вориконазол менен бирге колдонууга болот. Вориконазол менен дарылоо токтотулгандан кийин эфавирензди баштапкы дозада кайра баштоо керек (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз).

Бейтаптардын өзгөчө топтору

Улгайган бейтаптар

Улгайган бейтаптарда дозаны тууралоо талап кылынбайт (5.2 бөлүмүн караңыз).

Бөйрөктүн функциясынын бузулушу

Бөйрөк функциясынын бузулушу пероралдык вориконазолдун фармакокинетикасына таасирин тийгизбейт. Ошондуктан, бөйрөктүн орточо же оор бузулушу бар бейтаптарда пероралдык вориконазолдун дозасын тууралоо талап кылынбайт (5.2 бөлүмүн караңыз).

Вориконазол 121 мл/мин клиренс менен гемодиализ аркылуу чыгарылат. 4 сааттык гемодиализ сеансы вориконазолдун олуттуу жоюлушуна алып келбейт, дозасын өзгөртүү зарылдыгын жокко чыгарат.

Боордун функциясынын бузулушу

Жеңил жана орточо боор циррозу бар бейтаптарда (Чайлд-Пью классификациясы боюнча А жана В классы) вориконазолдун стандарттык жүктөө дозасын колдонуу сунушталат, бирок колдоочу дозасын эки эсеге кыскартуу (5.2 бөлүмүн караңыз) керек.

Вориконазол оор өнөкөт боор циррозу (Чайлд-Пью классификациясы боюнча С классы) менен ооруган бейтаптарда изилденген эмес.

Боор функциясынын көрсөткүчтөрү биохимиялык нормадан чыгып кеткен бейтаптарда Вифендин коопсуздугу боюнча чектелген маалыматтар бар (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), шакардык фосфатаза (ШФ) деңгээлдери же жалпы билирубин нормадан 5 эседен өйдө болгон жогору чектен өткөндө).

Вориконазолду колдонуу боордун иштешинин биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн жогорулашы жана сарык сыяктуу боордун бузулушунун клиникалык белгилери менен коштолгон. Бул натыйжадан улам боордун оор бузулушу бар бейтаптарда вориконазолду күтүлгөн пайда потенциалдуу коркунучтан жогору болгондо гана колдонуу керек. Боордун функциясынын оор бузулушу менен ооруган бейтаптар препараттын уулуулугунун белгилерин аныктоо үчүн кылдат көзөмөлгө алынышы керек (4.8 бөлүмүн караңыз).

Балдар

2 жашка чейинки балдарда Вифендин коопсуздугу жана натыйжалуулугу аныкталган эмес. Жеткиликтүү маалыматтар 4.8 жана 5.1 бөлүмдөрүндө келтирилген, бирок алардан дозалоо боюнча сунуштарды берүү мүмкүн эмес.

Колдонуу ыкмасы

Жука чел кабык менен капталган Вифенд препаратынын таблеткалары тамактанууга чейин 1 сааттан мурун же 1 сааттан кийин кабыл алынат.

4.3. Каршы көрсөтмөлөр

Таасир берүүчү затка же 6.1 бөлүмчөсүндө саналган кандайдыр бир көмөчү заттарга жогорку сезгичтик.

CYP3A4 субстраттары, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин же ивабрадин менен бирге кабыл алууга болот, анткени бул препараттардын плазмадагы концентрациясынын жогорулашы QTc интервалынын узартылышына жана сейрек учурларда карынчанын көп формалуу пароксизмалдык тахикардиянын пайда болушуна алып келиши мүмкүн (4.5 бөлүмүн караңыз).

Рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал жана тешикчелүү Сары чай чөп препараттары менен бирге колдонууда бул дары каражаттары кан плазмасындагы вориконазолдун концентрациясын олуттуу төмөндөтүшү мүмкүн (4.5 бөлүмдү караңыз).

Вориконазолдун стандарттуу дозаларын эфавиренз менен суткасына бир жолу 400 мг же андан жогору дозада бирге колдонууга болбойт, анткени эфавиренз мындай дозаларда дени сак адамдарда вориконазолдун плазмадагы концентрациясын олуттуу төмөндөтөт. Вориконазол эфавиренздин кан плазмадагы концентрациясын да олуттуу жогорулатат (4.5 бөлүмүн караңыз; төмөнкү дозалар үчүн 4.4 бөлүмүн караңыз).

Ритонавирдин жогорку дозалары менен (суткасына эки жолу 400 мг же андан көп) бул дозада ритонавир менен бирге кабыл алуу дени сак адамдарда вориконазолдун плазмадагы концентрациясын олуттуу төмөндөтөт (4.5 бөлүмүн караңыз, төмөнкү дозалар тууралуу маалыматты 4.4 бөлүмүнөн караңыз).

CYP3A4 цитохромунун субстраты болуп саналган кара көсөө алкалоиддери (эрготамин, дигидроэрготамин) менен бирге колдонуудан улам бул препараттардын кан плазмасындагы концентрациясынын жогорулашы эрготизмге алып келиши мүмкүн (4.5 бөлүмүн караңыз).

Сиролимус менен бирге колдонууда вориконазол сиролимустун кан плазмасындагы концентрациясын олуттуу жогорулатууга алып келиши мүмкүн (4.5 бөлүмүн караңыз).

Вориконазолду CYP3A4 субстраты болуп саналган налоксегол менен бирге колдонуу, анткени налоксеголдун плазмадагы концентрациясынын жогорулашы опиоиддерди алып салуу симптомдорун пайда кылышы мүмкүн (4.5 бөлүмдү караңыз).

Вориконазолду толваптан менен бирге колдонуу, анткени вориконазол сыяктуу CYP3A4 күчтүү ингибиторлору толваптандын плазмадагы концентрациясын олуттуу жогорулатат (4.5 бөлүмдү караңыз).

Вориконазолду луразидон менен бирге колдонуу, анткени луразидондун таасиринин деңгээлинин кыйла жогорулашы олуттуу жагымсыз реакциялардын пайда болуу коркунучун жогорулатат (4.5 бөлүмдү караңыз).

Венетоклакстын дозасын тандоонун башында жана тандоо учурунда венетоклакс менен бирге колдонууда кан плазмасындагы венетоклакстын концентрациясын олуттуу жогорулатат жана шишиктин лизиси синдрому коркунучун жогорулатат (4.5 бөлүмүн караңыз).

4.4. Колдонуу боюнча атайын көрсөтмөлөр жана алдын алуучу сактык чаралары

Жогорку сезгичтик

Башка азолдорго жогорку сезгичтиги бар бейтаптарда Вифенд этияттык менен колдонулушу керек (ошондой эле 4.8 бөлүмүн караңыз).

Жүрөк-кан тамыр оорулары

Вориконазолду колдонуу QTc аралыгын узартуу менен коштолгон. Кооптуулук факторлору бар бейтаптарда вориконазолду колдонуу менен көп формалуу карынчанын пароксизмалдык тахикардиясынын сейрек учурлары кабарланган, мисалы, кардиотоксикалык химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия жана бул татаалдануунун өнүгүшүнө салым кошо турган препараттар менен коштолгон дарылоо. Вориконазолду төмөнкү потенциалдуу проаритмикалык абалы бар бейтаптарга этияттык менен колдонуу керек.

- QTc аралыгынын тубаса же өзү пайда болгон узартылышы.
- Кардиомиопатия, өзгөчө жүрөк жетишсиздиги болгон учурда.
- Синустук брадикардия.
- Клиникалык симптомдору бар аритмиялар.
- QTc аралыгын узартуу үчүн белгилүү болгон препараттарды бирге колдонуу. Зарыл болсо, вориконазол менен дарылоонун алдында жана учурунда гипокалиемия, гипомагниемия жана гипокальциемия сыяктуу электролиттик бузулууларды аныктоо жана оңдоо керек (4.2 бөлүмүн караңыз). Дени сак ыктыярчыларда вориконазолдун стандарттык суткалык дозасынан 4 эсе көп дозага чейин QTc узактыгына таасирин баалаган изилдөө жүргүзүлгөн. Потенциалдуу клиникалык маанидеги 500 мсек чегинен ашкан интервалды узартуу учурлары болгон эмес (5.1 бөлүмүн караңыз).

Гепатотоксиндүүлүк

Вориконазолдун клиникалык изилдөөлөрүндө боордун олуттуу реакциялары (анын ичинде симптоматикалык гепатит, холестаз жана фульминанттык боор алсыздыгы, анын ичинде өлүмгө дуушар болгон учурлар) байкалган. Боордун реакциялары, негизинен, олуттуу негизги оорулары (негизинен гематологиялык залалдуу оорулар) бар бейтаптарда байкалган. Өтмө боор реакциялары, анын ичинде гепатит жана сарык, башка аныкталган кооптуулук факторлору жок бейтаптарда байкалган. Боордун функциясы көбүнчө дарылоонун токтоткондон кийин калыбына келет (4.8 бөлүмүн караңыз).

Боордун функциясына мониторинг

Вифенд препараты менен дарыланып жаткан бейтаптар гепатотоксиндүүлүктүн белгилери

үчүн кылдат көзөмөлгө алынышы керек. Клиникалык байкоо Вифенд менен дарылоонун башталышында жана дарылоонун биринчи айынын ичинде кеминде жума сайын боордун иштешине лабораториялык баа берүүнү (атап айтканда, АСТ жана АЛТ деңгээлин аныктоо) камтышы керек. Дарылоонун узактыгы мүмкүн болушунча кыска болушу керек, бирок, эгерде дарылоо пайда-кооптуулуктарды баалоодон кийин улантылса (4.2 бөлүмүн караңыз), боордун биохимиялык көрсөткүчтөрү өзгөрбөсө, текшерүүнүн жыштыгын айына бир жолуга чейин кыскартууга болот.

Эгерде боордун функциясынын биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн олуттуу жогорулашы байкалса, Вифендди токтотуу керек, эгерде дарыгердин пикири боюнча, бейтап үчүн дарылоонун кооптуулук-пайда катышы аны улантууга негиз бербесе.

Боордун функциясына мониторинг балдарда да, чондордо да жүргүзүлүшү керек.

Тери тарабынан олуттуу жагымсыз реакциялар

- Фототоксиндүүлүк

Мындан сырткары, Вифенд препаратын колдонуу фототоксиндүү реакциялар, анын ичинде сепкил, лентиго, актиникалык кератоз жана псевдопорфирия сыяктуу реакциялар менен байланышкан. Вифенд препараты менен дарылоо учурунда бардык бейтаптарга, анын ичинде балдарга, түздөн-түз күн нурунун таасиринен оолак болуу жана коргоочу кийимдерди кийүү жана күндөн коргоочу жогорку коэффициенттери (SPF) бар күндөн коргоочу каражаттарды колдонуу түрүндө коргоо чараларын көрүү сунушталат.

- Жалпак клеткалуу теринин рагы (ЖТР)

Бейтаптарда ЖТР (ошондой эле ЖТР *in situ* же Боуэна оорусу) чалдыккан учурлар катталган, алардын айрымдарынын таржымалында фототоксиндүү реакциялар болгон. Эгерде фототоксиндүү реакциялар пайда болсо, көп профилдүү кеңешке кайрылуу керек, Вифендди токтотуу жана мите козу карынга каршы альтернативалуу препараттарды колдонуу зарылчылыгына баа берип, бейтапты дерматологго жөнөтүү керек. Бирок, эгерде Вифенд препаратын колдонуу узартылса, теринин рак алдындагы жараларын эрте аныктоо жана дарылоо үчүн үзгүлтүксүз дерматологиялык баалоо жүргүзүлүшү керек. Эгерде рак алдындагы оорулары же ЖТР аныкталса, Вифенд препаратын колдонуу токтотулушу керек (төмөндөгү «Узак мөөнөттүү дарылоо» бөлүмүн караңыз).

- Оор тери жагымсыз реакциялар

Стивенс синдромун кошкондо, оор теринин жагымсыз реакциялары (ОТЖР) кабарланган, ошондой эле Стивенс — Джонсон синдрому (СДС), уулуу эпидермалдык некролиз (УЭН) жана эозинофилия жана системалык симптомдору менен дары реакциясы (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom — DRESS), өмүргө кооптуулук туудурушу мүмкүн же өлүмгө алып келиши мүмкүн.

Эгерде исиркектер пайда болсо, бейтапты кылдаттык менен көзөмөлдөп туруу керек жана теринин жабыркашы күчөгөндө Вифендди колдонууну токтотуу керек.

Бөйрөк үстүндөгү бездер тарабынан көрүнүштөр

Азолдор, анын ичинде вориконазол менен дарыланган бейтаптарда бөйрөк үстүндөгү бездердин кайра калыбына келүүчү жетишсиздиги кабарланган. Кортикостероиддер менен же аларсыз азолдор менен дарыланган бейтаптарда бөйрөк үстүндөгү бездин жетишсиздиги кабарланган. Кортикостероиддерди бир убакта колдонбостон, азолдорду кабыл алган бейтаптарда бөйрөк үстүндөгү бездердин жетишсиздиги азолдор тарабынан стероидогенездин түздөн-түз бөгөт коюусу менен байланышкан. Кортикостероиддерди кабыл алган бейтаптарда вориконазолдун СҮРЗА4 цитохрому аркылуу алардын метаболизмдин ингибирлөө организмде кортикостероиддердин ашыкча деңгээлине жана бөйрөк үстүндөгү үстүн кабыгынын ишинин басылышына алып келиши мүмкүн (4.5 бөлүмдү караңыз). Кортикостероиддер менен бир убакта вориконазолду кабыл алган бейтаптарда Кушинг синдрому бөйрөк үстүндөгү бездин жетишсиздиги менен же ал жок катталган.

Вориконазол жана кортикостероиддер (ошондой эле ингаляциялык кортикостероиддер, мисалы будесонид жана интраназалдык кортикостероиддер) менен узак мөөнөттүү дарылоону алып жаткан бейтаптар дарылоо учурунда да, вориконазолду токтоткондон кийин да бөйрөк үстүндөгү бездердин дисфункциясынын өнүгүшүнө кылдат байкоо жүргүзүү керек (4.5. бөлүмүн караңыз). Бейтаптарда Кушинг синдромунун же бөйрөк үстүндөгү бездин жетишсиздигинин белгилери жана симптомдору пайда болсо, дароо медициналык жардамга кайрылууну үйрөтүү керек.

Узак мөөнөттүү дарылоо

Вифенд препаратын (дарылоо же алдын алуу үчүн) 180 күндөн ашык (6 ай) узак мөөнөттүү колдонууда кооптуулук-пайда катышын кылдаттык менен баалоо керек, андыктан дарыгерлер препаратты колдонуунун узактыгын чектөө зарылдыгын эске алышы керек (4.2 жана 5.1 бөлүмдөрүн караңыз).

Вифенд препаратын узак мөөнөттүү пайдалануу менен ЖТР (ошондой эле ЖТР *in situ* же Боуэна оорусу) өрчүү учурлары катталган.

Трансплантацияланган бейтаптарда фтордук жана шакардык фосфатазанын деңгээли жогору болгон инфекциялык эмес периоститтин учурлары кабарланган. Эгерде бейтаптын сөөктөрүндө оору жана периоститтин рентгендик белгилери пайда болсо, анда ар кандай адистер менен кеңешкенден кийин, Вифендди токтотуу мүмкүнчүлүгүн карап чыгуу керек.

Көрүү органы тарабынан жагымсыз реакциялар

Көрүү органынан узакка созулган жагымсыз реакциялардын учурлары, анын ичинде бүдөмүк көрүү, оптикалык неврит жана папиледема (4.8 бөлүмүн караңыз) кабарланган.

Бөйрөктөр тарабынан жагымсыз реакциялар

Вифенд менен дарыланган катуу оорулуу бейтаптарда курч бөйрөк алсыздыгынын учурлары байкалган. Вориконазолду кабыл алган бейтаптар башка нефротоксидүү дары каражаттарын да кабыл алышы мүмкүн жана бөйрөктүн функциясынын төмөндөшүнө алып келүүчү кошумча оорулары болушу мүмкүн (4.8 бөлүмүн караңыз).

Бөйрөктүн функциясына мониторинг жүргүзүү

Бейтаптар бөйрөк функциясынын бузулушунун белгилерин байкап турушу керек. Мындай мониторинг лабораториялык изилдөөлөрдү, атап айтканда, сары суу креатининдин деңгээлин аныктоону камтышы керек.

Уйку безинин иштешине мониторинг

Курч панкреатиттин (мисалы, акыркы химиотерапия, гемопозтикалык өзөк клеткасын трансплантациялоо (ГӨКТ)) өнүктүрүү үчүн кооптуулук факторлору бар бейтаптар, өзгөчө балдар, Вифенд менен дарылоодо тыкыр көзөмөлгө алынышы керек. Мындай клиникалык кырдаалда кан сары суусунун амилазасынын же липазанын деңгээлине мониторинг жүргүзүү мүмкүнчүлүгү каралышы мүмкүн.

Балдарда колдонуу

2 жашка чейинки балдарда препараттын коопсуздугу жана натыйжалуулугу аныкталган эмес (4.8 жана 5.1 бөлүмдөрүн караңыз). Вориконазол эки жаштан улуу балдар үчүн көрсөтүлгөн. Педиатриялык бейтаптарда боор ферменттеринин жогорулашы байкалган (4.8 бөлүмүн караңыз). Балдарда да, чоңдордо да боордун иштешине мониторинг жүргүзүү керек. Ооз аркылуу кабыл алууда 2 жаштан < 12 жашка чейинки балдарда мальабсорбция жана жашына салыштырмалуу өтө төмөн дене салмагында препараттын биожеткиликтүүлүгү төмөндөшү мүмкүн. Мындай учурларда вориконазолду кан тамырга куюу сунушталат.

- Теринин олуттуу жагымсыз реакциялары (ошондой эле ЖТР)

Фототоксидүү реакциялардын өнүгүү жыштыгы жогору. ЖТР өрчүү мүмкүндүгүн эске алуу менен, мындай популяциядагы бейтаптарга ультра көгүш нурдануунун таасиринен коргоо боюнча олуттуу чараларды көрүү иши актайт. Эгерде балдарда теринин фотокартаюусу менен байланышкан лентигиноз же сепкил сыяктуу көрүнүштөр пайда болсо, дарылоону токтоткондон кийин да ультра көгүш нурдануусунан оолак болуу жана кийинки дерматологиялык мониторингди улантуу сунушталат.

Алдын алуу

Бул препаратты колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакциялар пайда болгон учурда (гепатотоксидүүлүк, теринин оор реакциялары, анын ичинде фототоксидүүлүк жана ЖТР, көрүүнүн оор же узакка созулган начарлашы жана периостит) вориконазолду колдонууну токтотуунун жана мите козу карынга каршы альтернативдик препараттарды колдонуунун максатка ылайыктуулугун эске алуу керек.

Фенитоин (CYP2C9 субстраты жана күчтүү CYP450 индуктору)

Фенитоин менен вориконазолду бир убакта колдонуу менен фенитоиндин деңгээлин

кылдаттык менен көзөмөлдөө зарыл. Вориконазол менен фенитоинди бирге колдонуудан, күтүлгөн пайда потенциалдуу кооптуулуктан жогору болбосо, оолак болуу керек (4.5 бөлүмүн караңыз).

Эфавиренз (CYP450 индуктору; CYP3A4 ингибитору жана субстрат)

Эфавиренз менен бирге кабыл алынганда вориконазолдун дозасын ар бир 12 саат сайын 400 мг чейин көбөйтүү жана эфавиренздин дозасын ар бир 24 саат сайын 300 мг чейин азайтуу керек (4.2, 4.3 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз).

Глаздегиб (субстрат CYP3A4)

Вориконазол менен бирге колдонулганда глаздегибдин кан плазмадагы концентрациясы жана QTстин узартуу коркунучу жогорулайт деп күтүлүүдө (4.5 бөлүмүн караңыз). Бул препараттарды чогуу колдонуудан качуу мүмкүн болбогон учурларда, тез-тез ЭКГ өтүү сунушталат.

Тирозинкиназа ингибиторлору (субстрат CYP3A4)

Тирозинкиназа ингибиторунун плазмадагы концентрациялары, ошондой эле жагымсыз реакциялардын коркунучу вориконазолду жана CYP3A4 менен метаболизденген тирозинкиназа ингибиторун биргелешип колдонууда жогорулашы күтүлүүдө. Бул препараттарды айкалыштыруудан качуу мүмкүн болбогон учурларда, тирозинкиназа ингибиторунун дозасын азайтуу жана бейтапты клиникалык жактан тыкыр көзөмөлдөө керек (4.5 бөлүмүн караңыз).

Рифабутин (күчтүү CYP450 индуктору)

Рифабутин менен вориконазолду бирге колдонууда кандын жалпы анализинин көрүнүштөрүн кылдат жана рифабутинге карата жагымсыз реакцияларга (мисалы, увеит) кылдат көзөмөлдөөнү жүргүзүү сунушталат. Вориконазол менен рифабутинди бирге колдонуудан, күтүлгөн пайда потенциалдуу кооптуулуктан жогору болбосо, оолак болуу керек (4.5 бөлүмүн караңыз).

Ритонавир (күчтүү CYP450 индуктору; CYP3A4 ингибитору жана субстрат)

Вориконазолду жана аз дозадагы ритонавирди (суткасына 2 жолу 100 мг) чогуу колдонуудан оолак болуу керек, эгерде пайда жана кооптуулуктун катышы бейтапта вориконазолду колдонууну актаган (4.3 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз) учурдан башка.

Эверолимус (CYP3A4 субстраттар, Р-гликопротеин субстраттары)

Вориконазол менен эверолимусту бирге колдонуу сунушталбайт, анткени вориконазол эверолимус концентрациясын олуттуу жогорулатат. Учурдагы маалыматтар бул кырдаалда дозалоо боюнча сунуштарды берүү үчүн жетишсиз (4.5 бөлүмүн караңыз).

Метадон (CYP3A4 субстраты)

Метадон менен вориконазолду бирге колдонууда жагымсыз реакцияларга жана метадондун уулуулугунун белгилерине, анын ичинде QTc аралыгын узартууга тез-тез мониторинг

жүргүзүү сунушталат, анткени вориконазол менен бирге кабыл алынганда метадондун деңгээли жогорулайт. Метадондун дозасын азайтуу зарыл болушу мүмкүн (4.5 бөлүмүн караңыз).

Кыска таасирдүү опиаттар (CYP3A4 субстраттар)

Вориконазол менен бирге колдонулганда альфентанил, фентанил жана түзүлүшү боюнча алфентанилге окшош жана CYP3A4 менен метаболизденген башка кыска таасирдүү опиаттарды (мисалы, суфентанил) санап өткөн опиаттардын дозасын азайтуу каралышы керек (4.5 бөлүмүн караңыз). Алфентанилди вориконазол менен бирге колдонууда алфентанилдин жарым-жартылай ажыроо мезгили 4 эсеге көбөйгөндүктөн жана бир көз карандысыз изилдөөнүн жарыяланган маалыматтарына ылайык, фентанил менен вориконазолду бир убакта колдонууда болгон факты эске алуу менен $AUC_{0-\infty}$ фентанилдин орточо AUC маанисинин кеңейишине алып келген, опиаттарды колдонуу менен байланышкан (анын ичинде дем алуу функциясына узак мониторинг жүргүзүү) жагымсыз реакцияларга тез-тез мониторинг жүргүзүү талап кылынышы мүмкүн.

Узак таасирдүү опиаттар (CYP3A4 субстраттары)

Вориконазол менен бирге колдонулганда оксикодон жана башка узакка созулган опиаттар метаболизмге айланган CYP3A4 (мисалы, гидрокодон), тизмеленген опиаттардын дозасын азайтуу каралышы керек. Опиаттарды колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларга тез-тез мониторинг жүргүзүү талап кылынышы мүмкүн (4.5 бөлүмүн караңыз).

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 жана CYP3A4 ингибитору)

Вориконазол менен флуконазолду биргелешип колдонууда дени сак ыктыярчыларда вориконазолдун C_{max} жана AUC_t олуттуу жогорулашына алып келди. Вориконазолдун жана флуконазолдун кандай дозасын жана/же жыштыгын азайтуу бул таасирди жокко чыгараары белгисиз. Вориконазолду флуконазолдон кийин дароо колдонууда вориконазолду колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларга мониторинг жүргүзүү сунушталат (4.5 бөлүмүн караңыз).

Көмөкчү заттар

Лактоза

Бул дары препараты лактозаны камтыйт, жана бул дары түрүндө аны сейрек кездешүүчү галактозаны көтөрө албастык, жалпы лактаза жетишсиздиги же глюкоза-галактоза мальабсорбция синдрому бар бейтаптарда колдонууга болбойт.

Натрий

Бул дары препараты бир таблеткада 1 ммольдон (23 мг) аз натрийдни камтыйт. Натрий аз камтылган азык менен диета кармаган бейтаптарга бул дары препараттын курамында натрий дээрлик жок экенин эскертиш керек.

4.5. Башка дары препараттары менен өз ара таасири жана өз ара таасиринин башка формалары

Вориконазол цитохрома P450 изоферменттери (CYP2C19, CYP2C9 жана CYP3A4) менен метаболизмге учурайт жана алардын активдүүлүгүн ингибирлейт. Бул изоферменттердин ингибиторлору же индукторлору тиешелүүлүгүнө жараша, вориконазолдун кан плазмасындагы концентрациясын көбөйтүшү же азайтышы мүмкүн, ошондой эле бул цитохрома P450 изоферменттери менен метаболизденген заттардын, атап айтканда, CYP3A4 изоферменти менен метаболизмге учураган заттардын плазмадагы концентрациясынын жогорулашы мүмкүн, анткени вориконазол CYP3A4 изоферментинин күчтүү ингибитору болуп саналат, бирок AUC кеңейиши субстраттан көз каранды (төмөндөгү таблицаны караңыз).

Дары каражаттардын өз ара таасири боюнча изилдөөлөр стабилдүү абалга чейин суткасына эки жолу 200 мг вориконазолду көп жолу ичүү аркылуу дени сак эркектерде жүргүзүлгөн. Бул натыйжалар бейтаптардын башка топтору жана препараттарды колдонуу жолдору үчүн да актуалдуу.

Вориконазол QTc аралыгын узартуу үчүн белгилүү болгон препараттарды этияттык менен колдонуу керек. Вориконазолду CYP3A4 изоферменти менен метаболизмге учураган заттар менен (анын ичине кээ бир антигистаминдер, хинидин, цизаприд, пимозид жана ивабрадин кирет) бирге колдонуу да каршы көрсөтүлөт, алардын кан плазмасында концентрациясы жогорулашы мүмкүн (төмөндөгүнү жана 4.3 бөлүмүн караңыз).

Дары каражаттардын өз ара таасир берүү таблицасы

Вориконазол менен башка дары каражаттардын өз ара таасири төмөнкү таблицада келтирилген (шарттуу белгилери: суткасына бир жолу – «1 жолу/ суткасына», суткасына эки жолу – «2 жолу / суткасына», суткасына үч жолу – «3 жолу / суткасына» жана белгиленген эмес – «Н / У»). Ар бир фармакокинетикалык параметр үчүн жебенин багыты орточо геометриялык катыштын 90% ишеним интервалына негизделген жана 80-125% диапазонунда «ичинде» (\leftrightarrow), «төмөндө» (\downarrow) же «үстүндө» (\uparrow) дегенди билдирет. Жылдызча (*) эки тараптуу өз ара таасирин билдирет. AUC_τ, AUC_t жана AUC_{0-∞} эки дозанын ортосундагы убакыт аралыгы боюнча ийри сызыктын астындагы аянтты, тиешелүүлүгүнө жараша 0 убакыттан биринчи аныкталуучу концентрацияга чейин жана 0 убакыттан чексиздикке чейинкини билдирет.

Таблицада өз ара таасирлери төмөнкү тартипте берилген: бир убакта колдонууга каршы көрсөтүлгөн препараттар; дозасын тууралоону же тыкыр клиникалык жана/же биологиялык мониторингди талап кылган препараттар жана олуттуу фармакокинетикалык өз ара таасири жок, бирок өз ара таасири бул терапевтикалык чөйрөдө клиникалык кызыгууну жараткан препараттар.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин жана ивабрадин (CYP3A4 субстраттары)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, бул дары каражаттардын плазмадагы концентрациясынын жогорулашы QTc аралыгынын узартылышына жана сейрек учурларда көп формалуу жүрөк карынча пароксизмалдык тахикардияга алып келиши мүмкүн.	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)
Карбамазепин жана узакка созулган барбитураттар (мисалы, фенобарбитал, мефобарбитал) (CYP450 күчтүү индукторлору)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, карбамазепин жана узакка созулган барбитураттар вориконазолдун плазмадагы концентрациясын олуттуу төмөндөтөт.	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
<p>Эфавиренз (нуклеозиддик эмес тескери транскриптаза ингибитору) (CYP450 индуктору; CYP3A4 ингибитору жана субстрат)</p> <p>Эфавиренз 400 доза мг 1 200 дозада вориконазол менен бир убакта р / сутка мг 2 р/ күн *</p> <p>Эфавирензди 300 мг 1 жолу/суткалык дозада вориконазол менен бир убакта 400 мг 2 жолу/суткасына колдонууда *</p>	<p>C_{\max} эфавиренз ↑ 38 % га AUC_τ эфавиренз ↑ 44 % га C_{\max} вориконазол ↓ 61 % га AUC_τ вориконазол ↓ 77 % га</p> <p>Эфавиренз 600 мг ды 1 жолу/суткасына колдонуу менен салыштырганда, C_{\max} эфавиренз ↔ AUC_τ эфавиренз ↑ 17 % га</p> <p>Вориконазол 200 мг ды 1 жолу/суткасына колдонуу менен салыштырганда, C_{\max} вориконазол ↑ 23 % га AUC_τ вориконазол ↓ 7 % га</p>	<p>Вориконазолдун стандарттык дозасын эфавиренз 400 мг менен колдонуу 1 жолу/суткасына же андан көп колдонууга каршы көрсөтүлөт (4.3 бөлүмүн караңыз).</p> <p>Вориконазолдун колдоо дозасы 400 мг ды 2 жолу / суткасына чейин көбөйтүлсө, вориконазол эфавиренз менен бирге колдонулушу мүмкүн, ал эми эфавиренздин дозасы 300 мг 1 жолу / суткасына чейин төмөндөтүлгөн болсо. Вориконазол менен дарылоо токтотулгандан кийин эфавиренздин баштапкы дозасына кайтуу (4.2 жана 4.4 бөлүмдөрүн караңыз) каралат.</p>
<p>Кара көсөө алкалоиддери (мисалы, эрготамин жана дигидроэрготамин) (CYP3A4 субстраттары)</p>	<p>Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол (кара көсөө алкалоиддеринин плазмадагы концентрациясынын жогорулашына жана натыйжада эрготизмге алып келиши мүмкүн.</p>	<p>Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)</p>

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Луразидон (субстрат CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол луразидондун плазмадагы концентрациясын олуттуу түрдө жогорулатат.	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)
Налоксегол (субстрат CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол налоксеголдун плазмадагы концентрациясын олуттуу түрдө жогорулатат.	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)
Рифабутин (күчтүү CYP450 индуктору) 300 мг 1 жолу/ суткасына 300 мг 1 жолу / суткасына (350 мг ды 2 жолу/ суткасына болгон дозада вориконазол менен бирге колдонулганда) * 300 мг 1 р / сутка (вориконазол менен бирге 400 дозада колдонулганда мг 2 р/ күн) *	C _{max} вориконазол ↓ 69 % га AUC _t вориконазол ↓ 78 % га Вориконазол 200 менен салыштырганда мг 2 р / сутка, C _{max} вориконазол ↓ төрт % га AUC _t вориконазол ↓ 32 % га C _{max} рифабутин ↑ 195 % га AUC _t рифабутин ↑ 331 % га Вориконазол 200 менен салыштырганда мг 2 р/ сутка, C _{max} вориконазол ↑ 104 % га AUC _t вориконазол ↑ 87 % га	Вориконазол менен рифабутинди бирге колдонуудан, күтүлгөн пайда потенциалдуу кооптуулуктан жогору болбосо, оолак болуу керек. Вориконазолдун колдоочу дозасы 5 мг/кг чейин же суткасына 2 жолу 200 мг дан 350 мг га чейин көбөйтүлүшү мүмкүн (салмагы 40 кгдан аз бейтаптарда суткасына 2 жолу 100 мг дан 200 мг га чейин) (4.2-бөлүмүн караңыз). Рифабутин менен вориконазолду бирге колдонууда кандын жалпы анализине жана рифабутинге жагымсыз реакцияларга (мисалы, увеит) кылдат мониторинг жүргүзүү сунушталат.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата сунуштар
Рифампицин (600 мг жолу/суткасына) (CYP450 күчтүү индуктору)	1 C_{max} вориконазол ↓93 % га (AUC_{0-8} вориконазол ↓96 % га)	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)
Ритонавир (протеаза ингибитору) (CYP450 күчтүү индуктору; CYP3A4 ингибитору жана субстраты) Жогорку доза (400 мг 2 жолу / суткасына) Төмөн доза (100 мг 2 жолу / суткасына)	C_{max} и AUC_{0-8} ритонавир ↔ C_{max} вориконазол ↓ 66 % га AUC_{0-8} вориконазол ↓ 82 % га C_{max} ритонавир ↓ 25 % га AUC_{0-8} ритонавир ↓ 13 % га C_{max} вориконазол ↓ 24 % га AUC_{0-8} вориконазол ↓ 39 % га	Вориконазол менен ритонавирдин жогорку дозаларын бирге колдонуу (400 мг жана андан жогору 2 жолу/суткасына) каршы көрсөтүлөт (4.3 бөлүмүн караңыз). Вориконазол менен ритонавирдин төмөнкү дозасын бирге колдонуудан оолак болуу керек (100 мг 2 жолу/суткасына), эгерде пайда-кооптуулук катышы вориконазолду колдонууну актабаса.
Тешикчелүү сары чай чөп препараттары (CYP450 индукторлору; P-гликопротеин индукторлору) 300 мг 3 жолу/суткасына (вориконазолдун 400 мг бир жолку дозасы менен бирге)	Бир жарыяланган көз карандысыз изилдөөгө ылайык, $AUC_{0-\infty}$ вориконазол ↓59%	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)
Толваптан (субстрат CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол толваптандын кан плазмадагы концентрациясын олуттуу түрдө жогорулатат.	Каршы көрсөтүлгөн (4.3 бөлүмүн караңыз)

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Венетоклакс (CYP3A4 субстраты)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол венетоклакстын плазмадагы концентрациясын олуттуу жогорулатат.	Вориконазол менен бирге колдонуу венетоклак менен дарылоонун башталышында каршы көрсөтүлөт жана венетоклак дозасын тандоо учурунда (4.3 бөлүмүн караңыз). Бул туруктуу күнүмдүк дозалоо менен колдонуу боюнча нускамаларга ылайык венетоклак дозасын азайтуу зарыл; уулануу белгилери үчүн кылдат мониторинг жүргүзүү сунушталат.
Флуконазол (200 мг 1 жолу / суткасына) (CYP2C9, CYP2C19 жана CYP3A4 ингибитору)	C _{max} вориконазол ↑ 57% га AUC _τ вориконазол ↑ 79% га C _{max} флуконазол Н/У AUC _τ флуконазол Н/У	Вориконазолдун жана флуконазолдун кандай дозасын жана/же жыштыгын азайтуу бул таасирди жокко чыгараары белгисиз. Вориконазолду флуконазолдон кийин дароо колдонууда вориконазолду колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларды көзөмөлдөө сунушталат.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга сунуштар
<p>Фенитоин (CYP2C9 субстраты жана күчтүү CYP450 индуктору)</p> <p>300 мг 1 жолу/суткасына</p> <p>300 мг 1 жолу / суткасына (вориконазол менен бирге 400 мг 2 жолу / суткасына болгон дозада колдонулганда) *</p>	<p>C_{\max} вориконазол ↓ 49 % га AUC_t вориконазол ↓ 69 %</p> <p>C_{\max} фенитоин ↑ 67 % га AUC_t фенитоин ↑ 81 % га</p> <p>Вориконазол менен 200 мг 2 р/суткалык дозада салыштырууда, C_{\max} вориконазол ↑ 34 % га AUC_t вориконазол ↑ 39 % га</p>	<p>Вориконазол менен фенитоинди биргелешип колдонуудан, эгерде күтүлгөн пайда потенциалдуу кооптуулуктан жогору болбосо, оолак болуу керек. Кан</p> <p>плазмасындагы фенитоиндин денгээлине кылдат мониторинг жүргүзүү сунушталат.</p> <p>Фенитоинди вориконазол менен бирге колдонууга болот, эгерде вориконазолдун колдоо дозасы кан тамырга 2 жолу / суткасына 5 мг/кг чейин көбөйтүлсө же 200 мг дан 400 мг чейин пероралдык 2 жолу / суткасына (100 мг дан баштап 200 мг чейин пероралдык 2 жолу/суткасына 40 мг дан аз салмактагы бейтаптарда) (4.2 бөлүмүн караңыз).</p>
<p>Летермовир (CYP2C9 жана CYP2C19 индуктору)</p>	<p>C_{\max} вориконазола ↓ 39 % га AUC₀₋₁₂ вориконазола ↓ на 44 % га C₁₂ вориконазола ↓ 51 % га</p>	<p>Эгерде вориконазол менен летермовирди бирге колдонуудан оолак болуу мүмкүн болбосо, вориконазолдун эффективдүүлүгүнүн төмөндөшүнө мониторинг жүргүзүү керек.</p>

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга сунуштар
Глаздегиб (субстрат CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөгөнүнө карабастан, вориконазол кан плазмадагы глаздегиб концентрациясын жогорулатат жана QTc узартуу коркунучун жогорулатат.	Эгерде бир убакта колдонуудан качуу мүмкүн болбосо, ЭКГга тез-тез мониторинг жүргүзүү сунушталат (4.4 бөлүмүн караңыз).
Тирозинкиназа ингибиторлору (мисалы, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) (субстраттар CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол менен метаболизденген тирозинкиназа ингибиторлорунун плазмадагы концентрациясын жогорулатат.	Эгерде биргелешип колдонуудан качуу мүмкүн болбосо, тирозинкиназа ингибиторунун дозасын азайтуу сунушталат (4.4 бөлүмүн караңыз).
Антикоагулянттар Варфарин (30 дозада бир доза мг вориконазол 300 менен бирге мг 2 жолу / суткасына) (CYP 2C9 субстраты) Башка пероралдык кумариндер (мисалы, фенпрокумон, аценокумарол) (CYP2C9 жана CYP3A4 субстраттары)	Протромбиндик убакыттын максималдуу жогорулашы - болжол менен 2 жолу. Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөгөнүнө карабастан вориконазол плазмада кумариндердин концентрацияларын жогорулатууга жөндөмдүү, бул протромбиндик убакыттын көбөйүшүнө алып келиши мүмкүн.	Протромбиндик убакытка же башка тиешелүү коагуляция параметрлерине кылдат мониторинг жүргүзүү сунушталат; антикоагулянттардын дозасын ошого жараша жөнгө салуу керек.
Ивакафтор (CYP3A4 субстраты)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол плазмадагы ивакафтордун концентрациясын жагымсыз реакциялардын ыктымалдыгын жогорулатуу кооптуулугу менен бирге жогорулатат.	Ивакафтордун дозасын төмөндөтүү сунушталат.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Бензодиазепиндер (СУРЗА4 субстраттары)	Жарыяланган көз карандысыз бир изилдөөгө ылайык, AUC _{0-∞} мидазолам ↑ 3,7 эсеге	Бензодиазепиндердин дозасын азайтуу мүмкүндүгүн карап чыгуу керек.
Мидазолам (0,05 мг/кг кан тамырга бир жолу)	Жарыяланган көз карандысыз бир изилдөөгө ылайык, C _{max} мидазолам ↑ 3,8 эсеге AUC _{0-∞} мидазолам ↑ 10,3 эсеге	
Мидазолам (7,5 мг пероралдык бир жолу)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол СУРЗА4 менен метаболизденген башка бензодиазепиндердин плазмадагы концентрациясын жогорулатат, бул өз кезегинде узакка созулган тынчтандыруучу таасирге алып келиши мүмкүн.	
Башка бензодиазепиндер (мисалы, триазолам, алпразолам)		

<p>Иммунодепрессанттар <i>CYP3A4 субстраттары</i>)</p>	<p>Бир жарыяланган көз карандысыз изилдөөгө ылайык, C_{max} сиролимус \uparrow 6,6 жолу $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса \uparrow 11 жолу</p>	<p>Вориконазол менен сиролимусту биргелешип колдонуу каршы көрсөтүлөт (4.3 бөлүмүн караңыз).</p>
<p>Эверолимус <i>(ошондой эле субстрат P гликопротеин)</i></p>	<p>Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол плазмадагы эверолимустун концентрациясын олуттуу түрдө жогорулатат.</p>	<p>Эверолимус менен вориконазолду бирге колдонуу сунушталбайт, анткени вориконазол эролимустун концентрациясын олуттуу жогорулатат (4.4 бөлүмүн караңыз).</p>
<p>Циклоспорин (узак убакыт бою циклоспорин алган, бөйрөк трансплантациясынын туруктуу функциясы бар реципиенттерде)</p>	<p>C_{max} циклоспорина \uparrow 13 % га AUC_{0-t} циклоспорина \uparrow 70 % га</p>	<p>Вориконазол менен дарылоону баштоодо циклоспориндин дозасын эки эсеге кыскартуу жана анын деңгээлин кылдаттык менен көзөмөлдөө сунушталат. Циклоспориндин жогорулашы нефротоксиндүүлүктүн өнүгүшүнө алып келди. <u>Вориконазол менен дарылоо аяктагандан кийин, циклоспориндин деңгээлин кылдаттык менен көзөмөлдөп, зарыл болсо, анын дозасын көбөйтүү керек.</u></p>
<p>Такролимус (бир жолку доза 0,1 мг/кг)</p>	<p>C_{max} такролимус \uparrow 117 % га AUC_{0-t} такролимус \uparrow 221 % га</p>	<p>Такролимус алган бейтаптарда вориконазол менен дарылоону баштоодо такролимустун дозасын үчтөн бирине азайтуу жана анын</p>

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
		денгээлин тыкыр көзөмөлдөө сунушталат. Такролимустун жогорулашы нефротоксиндүүлүктүн өнүгүшүнө алып келди. <u>Вориконазол менен дарылоо аяктагандан кийин такролимустун денгээлине кылдат мониторинг жүргүзүү керек жана зарыл болсо дозасын көбөйтүү керек.</u>
Узак таасир этүүчү опиаттар <i>CYP3A4</i> <i>субстраттары</i>) Оксикодон (бир жолку дозасы 10 мг)	Бир жарыяланган көз карандысыз изилдөөгө ылайык, C_{max} оксикодон \uparrow 1,7 жолу $AUC_{0-\infty}$ оксикодон \uparrow 3,6 жолу	Оксикодондун жана метаболизмге учураган башка узак таасир берүүчү опиаттардын дозасын азайтуу мүмкүндүгүн кароо керек. <i>CYP3A4</i> (мисалы, гидрокодон). Опиаттарды колдонуу менен пайда болгон жагымсыз реакцияларга тез-тез мониторинг жүргүзүү талап кылынышы мүмкүн.
Метадон (32–100 мг 1 жолу / суткасына) <i>CYP3A4</i> субстраттар)	C_{max} R-метадон (активдүү) \uparrow 31 % га AUC_{τ} R-метадон (активдүү) \uparrow 47 % га C_{max} S-метадон \uparrow 65 % га AUC_{τ} S-метадон \uparrow 103 % га	Жагымсыз реакцияларга тез-тез мониторинг жүргүзүү жана метадондун уулуулугунун белгилерин аныктоо, анын ичинде QTc аралыгын узартуу сунушталат. Метадондун дозасын төмөндөтүү талап кылынышы мүмкүн.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
<p>Стероиддик эмес сезгенүүгө каршы каражаттар (ССКК) (CYP2C9 субстраттары)</p> <p>Ибупрофен (бир жолку доза 400 мг)</p> <p>Диклофенак (бир жолку доза 50 мг)</p>	<p>C_{\max} S-ибупрофен $\square\square 20\%$ га</p> <p>AUC₀₋ S-ибупрофен $\square\square 100\%$ га</p> <p>C_{\max} диклофенак $\uparrow 114\%$ га</p> <p>AUC_{0-∞} \uparrow диклофенак 78% га</p>	<p>ССКК менен козголгон жагымсыз реакцияларга жана уулуулугунун белгилерине тез-тез мониторинг жүргүзүү сунушталат. Бул ССКК дозасын азайтуу үчүн зарыл болушу мүмкүн.</p>
<p>Омепразол (40 мг 1 жолу/ суткасына) (CYP2C19 ингибитору; CYP2C19 жана CYP3A4 субстраты)</p>	<p>C_{\max} омепразол $\uparrow 116\%$ га</p> <p>AUC_t омепразол $\uparrow 280\%$ га</p> <p>C_{\max} вориконазол $\uparrow 15\%$ га</p> <p>AUC_t вориконазол $\uparrow 41\%$ га</p> <p>Вориконазол CYP2C19 субстраттары болуп саналган протондук насосун башка ингибиторлорунун метаболизмдин басышы мүмкүн, бул дары каражаттардын кан плазмасындагы концентрациясынын жогорулашына алып келиши мүмкүн.</p>	<p>Вориконазолдун дозасын тууралоо сунушталбайт.</p> <p>Омепразолдун 40 мг же андан жогору дозасын алган бейтаптарда вориконазол менен дарылоону баштаган учурда, омепразолдун дозасын эки эсеге төмөндөтүү сунушталат.</p>
<p>Пероралдык контрацептивдер* (CYP3A4 субстраттары; CYP2C19 ингибиторлору)</p> <p>Норэтистерон / этинилэстрадиол (1 мг/0,035 мг 1 жолу / суткасына)</p>	<p>C_{\max} этинилэстрадиол $\uparrow 36\%$ га</p> <p>AUC_t этинилэстрадиол $\uparrow 61\%$ га</p> <p>C_{\max} норэтистерон $\uparrow 15\%$ га</p> <p>AUC_t норэтистерон $\uparrow 53\%$ га</p> <p>C_{\max} вориконазол $\uparrow 14\%$ га</p> <p>AUC_t вориконазол $\uparrow 46\%$ га</p>	<p>Вориконазолду колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларга мониторинг жүргүзүүдөн тышкары, пероралдык контрацептивдерди колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакцияларга да мониторинг жүргүзүү сунушталат.</p>

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
<p>Кыска таасирдүү опиаттар <i>СҮР3А4</i> <i>субстраттары</i>)</p> <p>Альфентанил (20 мг/кг бир жолу, налоксон менен бирге колдонууда)</p> <p>Фентанил (бир жолку доза 5 мг/кг)</p>	<p>Бир жарыяланган көз карандысыз изилдөөгө ылайык, AUC_{0-∞} альфентанил ↑6 жолу</p> <p>Бир жарыяланган көз карандысыз изилдөөгө ылайык, AUC_{0-∞} фентанил ↑1,34 жолу</p>	<p>Алфентанилдин, фентанилдин жана структурасы боюнча алфентанилге окшош жана метаболизмге учураган башка кыска таасирдүү опиаттардын дозасын азайтуу каралышы керек. СҮР3А4 (мисалы, суфентанил). Дем алуу функциясынын белгилерин жана опиаттарды колдонуу менен байланышкан башка жагымсыз реакцияларды аныктоо үчүн кеңейтилген, тез-тез мониторинг жүргүзүү сунушталат.</p>
<p>Статиндер (мисалы, ловастатин) (<i>СҮР3А4 субстраттары</i>)</p>	<p>Тиешелүү клиникалык изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол, балким СҮР3А4 метаболизденген статиндердин плазмадагы концентрациясын жогорулатат, бул өз кезегинде рабдомиолизге алып келиши мүмкүн.</p>	<p>Вориконазол менен бирге СҮР3А4 метаболизмге айланган статиндерди колдонуудан качууга мүмкүн болбогон учурларда статиндердин дозасын азайтуу зарылдыгын эске алуу керек.</p>
<p>Сульфонилмочевиналардын препараттары (мисалы, толбутамид, глипизид, глибурид) (<i>СҮР2С9 субстраттары</i>)</p>	<p>Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол сульфонилмочевина препараттарынын плазмадагы концентрациясын жогорулатып, гипогликемияга алып келиши мүмкүн.</p>	<p>Кандагы глюкозанын деңгээлин кылдаттык менен көзөмөлдөө сунушталат. Сульфонилмочевина препараттарынын дозасын азайтуу зарылдыгын эске алуу керек.</p>

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Барвинка алкалоиддери (мисалы, винкрестин жана винбластин) (<i>CYP3A4</i> субстраттары)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөсө да, вориконазол барвинка алкалоиддеринин плазмадагы концентрациясын жогорулатып, нейротоксиндүүлүккө алып келиши мүмкүн.	Барвинка алкалоиддеринин дозасын азайтуу мүмкүндүгүн карап чыгуу керек.
Башка АИВ протеаза ингибиторлору (мисалы, саквинавир, ампренавир жана нелфинавир)* (<i>CYP3A4</i> субстраттары жана ингибиторлору)	Клиникалык изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. <i>In vitro</i> изилдөө натыйжалары (вориконазолдун АИВ протеаза ингибиторлорунун метаболизм, ал эми АИВ протеаза ингибиторлору өз кезегинде вориконазолдун метаболизмин тоскоол боло аларын көрсөтүп турат.	Препараттын уулуулугунун жана/же дары эффективдүүлүгүнүн жоктугунун белгилерин аныктоо үчүн, ошондой эле дозасын тууралоо үчүн кылдат мониторинг талап кылынышы мүмкүн.
Башка нуклеозиддик эмес тескери транскриптаза ингибиторлору (НЭТТИ) (мисалы, делавирдин, неврапин)* (субстраттар жана <i>CYP3A4</i> ингибиторлору, <i>CYP450</i> индукторлору)	Клиникалык изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. <i>In vitro</i> изилдөөлөрүнүн натыйжалары, НЭТТИ вориконазолдун метаболизм ингибирлеши мүмкүн, ал эми вориконазол НЭТТИ метаболизм ингибирлеши мүмкүн экенин көрсөтүп турат. Эфавиренздин вориконазолго тийгизген таасири жөнүндө маалыматтар вориконазолдун метаболизм НЭТТИ таасири алдында күчөтүшү мүмкүн экенин көрсөтүп турат.	Дары уулуулугунун жана/же препараттын эффективдүүлүгүнүн жоктугунун белгилерин аныктоо үчүн, ошондой эле дозасын тууралоо үчүн кылдат мониторинг талап кылынышы мүмкүн.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга сунуштар
Третиноин (субстрат CYP3A4)	Тиешелүү изилдөөлөр жүргүзүлбөгөнүнө карабастан, вориконазол третиноиндин концентрациясын жогорулатып, терс реакциялардын (мээнин жалган шишиги, гиперкальциемия) пайда болуу коркунучун жогорулатат.	Вориконазол менен дарылоо учурунда жана аны алып салгандан кийин третиноиндин дозасын тууралоо сунушталат.
Циметидин (400 мг 2 жолу / суткасына) CYP450 спецификалык эмес ингибитору, ашказан маңызынын pH жогорулатат)	C _{max} вориконазола ↑ 18 % га (AUC _t вориконазола ↑ 23 % га	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.
Дигоксин (0,25 мг 1 жолу/ суткасына) P-гликопротеиндин субстраты)	C _{max} дигоксин ↔ (AUC _t дигоксина ↔	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.
Индинавир (800 мг 3 жолу/ суткасына) CYP3A4 ингибитору жана субстраты)	C _{max} индинавири ↔ (AUC _t индинавири ↔ C _{max} вориконазол ↔ AUC _t вориконазол ↔	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.
Макролиддик антибиотиктер Эритромицин (1 г 2 жолу/ суткасына) (CYP3A4 ингибитору) Азитромицин (500 мг 1 жолу / суткасына)	C _{max} жана AUC τ ₀₋₂₄ вориконазол ↔ C _{max} жана AUC τ ₀₋₂₄ вориконазол ↔ Вориконазолдун эритромицинге же азитромицинге тийгизген таасири белгисиз.	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.
Микофенол кислотасы (1 г бир жолу) (субстрат УДФ-глюкуронилтрансфераза)	C _{max} микофенол кислотасы ↔ AUC _t микофенол кислотасы ↔	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.

Дары каражаттары (өз ара таасир берүү механизми)	Өз ара таасири Геометриялык орточо (%) өзгөрүүлөр	Биргелешкен карата колдонууга карата сунуштар
Кортикостероиддер Преднизолон (бир жолку доза 60 мг) (CYP3A4 субстрат)	C _{макс} преднизолон ↑11 % AUC _{0-∞} преднизолон ↑34 %	Дозаны тууралоо талап кылынбайт. Вориконазол жана кортикостероиддер (анын ичинде будесонид жана интраназалдык кортикостероиддер сыяктуу ингаляциялык кортикостероиддер) менен узак мөөнөттүү дарылоону алып жаткан бейтаптар дарылоо учурунда да, вориконазолду токтогондон кийин да бөйрөк үстүндөгү бездердин дисфункциясынын өнүгүшүнө кылдат байкоо жүргүзүү керек (4.4. бөлүмүн караңыз).
Ранитидин (150 мг 2 жолу / суткасына) (ашказан маңызынын рН жогорулатат)	C _{макс} жана AUC _t вориконазол ↔	Дозаларды оңдоп-түздөө талап кылынбайт.

4.6. Төрөт, кош бойлуулук жана эмчек эмизүү

Кош бойлуулук

Кош бойлуу аялдарда Вифенд препаратын колдонуу боюнча маалыматтар жетишсиз.

Репродуктивдүү уулуулугу жаныбарларды изилдөөдө табылган (5.3 бөлүмүн караңыз).
Адамдар үчүн потенциалдуу кооптуулугу белгисиз.

Вифендди кош бойлуулук учурунда колдонууга болбойт, качан эне үчүн күтүлгөн пайда түйүлдүк үчүн потенциалдуу кооптуулуктан кыйла жогору болгон учурдан сырткары.

Төрөткө жөндөмдүү аялдар

Төрөт курагындагы аялдар дарылоонун бүткүл курсунун ичинде контрацепциянын

ишенимдүү ыкмаларын колдонушу керек.

Эмчек эмизүү

Вориконазолдун эмчек сүтүнө өтүшү жөнүндө маалыматтар жок. Вифенд препараты менен дарылоону баштаганда эмчек эмизүүнү токтотуу керек.

Фертилдүүлүк

Келемиштерге жүргүзүлгөн изилдөөдө эркектер менен ургаачылардын репродуктивдүү функцияларында эч кандай бузулуулар болгон эмес (5.3 бөлүмүн караңыз).

4.7. Унаа каражаттарын айдоо жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө тийгизген таасири

Вифенд унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдерди колдонуу жөндөмдүүлүгүнө орточо таасир этет. Препарат убактылуу жана кайтарымсыз көрүү бузулуштарын, анын ичинде бүдөмүк көрүү, начар/жакшыртылган көрүү кабылдоосун жана/же жарыктан коркууга алып келиши мүмкүн. Бул белгилер бар болсо, бейтаптар айдоо же механизмдерди иштетүү сыяктуу потенциалдуу кооптуу иштерден оолак болуу керек.

4.8. Жагымсыз реакциялар

Коопсуздук профилинин корутундусу

Чондордогу вориконазолдун коопсуздук профили 2000ден ашык бейтаптардын (анын ичинде вориконазол менен дарылоо боюнча изилдөөлөрдөгү 1603 бойго жеткен бейтаптардын) жана вориконазолдун алдын алуу изилдөөлөрүндөгү кошумча 270 бойго жеткен бейтаптардын бирдиктүү коопсуздук маалымат базасына негизделген. Бул бейтаптар ар кандай топту түзөт, анын ичинде гемобластозу бар адамдар, кызыл өңгөчтүн кандидозу жана рефрактердик мите козу карындын инфекциясы бар АИВ-инфекциясы бар адамдар, кандидемия же аспергиллез менен ооруган нейтропендик эмес адамдар жана дени сак ыктыярчылар.

Көбүнчө кабарланган жагымсыз реакциялар көрүүнүн бузулушу, пирексия, исиркектер, кусуу, көңүл айлануу, диарея, баш оору, перифериялык шишимик, боордун химиялык бузулушу, респиратордук дистресс синдрому жана ичтин оорушу болгон.

Жагымсыз реакциялар, адатта, жеңил же орточо оордукта болгон. Маалыматтарды тиешелүү талдоодо препараттын коопсуздугу боюнча жашына, расасына же жынысына клиникалык жактан олуттуу көз карандылыгы табылган эмес.

Жагымсыз реакциялардын таблицасындагы корутундусу

Төмөнкү таблицасында 1873 чоң кишилердин системалык орган классына ылайык ар кандай себептүү жагымсыз реакциялардын тизмеси келтирилген (1603) жана профилактикалык изилдөөлөр (270), анткени алардын көбү ачык мүнөздө болгон.

Таблицада системалык органдардын классына жана өнүгүү жыштыгына жараша топтолгон жагымсыз реакциялар көрсөтүлгөн. Жыштык категориялары төмөнкүчө аныкталат: абдан көп ($\geq 1/10$); көбүнчө ($1/100$ дөн $\geq 1/10$ го чейин); сейрек ($\geq 1/1000$ ден $< 1/100$ гө чейин); сейрек ($\geq 1/10\ 000$ ден $< 1/1\ 000$ ге чейин); өтө сейрек ($< 1/10\ 000$) же белгисиз (колдо болгон маалыматтардан аныктоо мүмкүн эмес).

Ар бир жыштык категориясынын ичинде жагымсыз реакциялар оордуктун азаюу тартибинде келтирилген.

Вориконазол менен дарыланган бейтаптардагы жагымсыз реакциялар:

Системалык органдар классы	Абдан таралган ($\geq 1/10$)	Көп учурда ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Кээде ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Сейрек ($\geq 1/10\ 000$ ден $< 1/1\ 000$ ге чейин)	Белгисиз (колдо болгон маалыматтардан аныктоо мүмкүн эмес)
Инфекциялар жана жугуштуу оорулар		синусит	псевдомембраноздук колит		
Залалсыз, залалдуу жана такталбаган шишиктер (анын ичинде кисталар жана полиптер)					жалпак клеткалуу рак (ошондой эле ЖТР <i>in situ</i> же Боуэн оорусу).*
Кан жана лимфа системасынын бузулушу		агранулоцитоз ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , лейкопения, анемия	жилик чучугунун жетишсиздиги, лимфаденопатия, эозинофилия	таралган гамыр ичиндеги кандын уюшу	
Иммундук системанын бузулушу			гиперсезгичтик	анафилактоиддик реакция	
Эндокриндик бузулуулар			бөйрөк үстүндөгү бездин	гипертиреоз	

			жетишсиздиги, гипотиреоз		
Зат алмашуунун жана тамактануунун бузулушу	перифериялык шишимик	гипогликемия, гипокалиемия, гипонатриемия			
Психикалык бузулуулар		депрессия, галлюцинация, тынчсыздануу, уйкусуздук, тынчсызданып толкундануу, аң-сезимдин башаламандыгы			
Нерв системасы тарабынан бузулуу	баш ооруу	калтыроо, синкоп, тремор, гипертония ³ , парестезия, уйкучулук, баш айлануу	мээнин шишимиги, энцефалопатия ⁴ , экстрапирамидалык бузулуу ⁵ , перифериялык нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия	боор энцефалопатиясы, Гийен - Барре синдрому, нистагм	
Көрүү органы тарабынан бузулуу	көрүүнүн начарлашы ⁶	көздүн торчосуна кан куюлуу	көрүү нервинин бузулушу ⁷ , көрүү нервинин дискинин шишимиги ⁸ , окулогериялык кризис, диплопия, склерит, блефарит	көрүү нервинин атрофиясы, көздүн тор кабыгынын бүдөмүктөшү	
Угуу органы жана лабиринт тарабынан бузулуу			угуунун начарлашы, вертиго, кулактын чуулдашы		

Жүрөк тарабынан бузулуу		жүрөк карынчасынын алдындагы аритмия, тахикардия, брадикардия	жүрөк карынчаларынын фибрилляциялары, жүрөк карынчалуу экстрасистол ия, жүрөк карынчалуу тахикардия, QT интервалынын узарышы	көп формалуу жүрөк карынчалык пароксизмалдуу тахикардия (torsades de pointes), толук атриоventрикулярдык блокада, Гис байламта бутактарынын бөгөтү, бириктирүүчү ритм	
Кан тамыр тарабынан бузулуулар		артериялык гипотензия, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Дем алуу, көкүрөк клеткасы жана орто көндөй органдары тарабынан бузулуу	Дем алуунун бузулушу ⁹	курч респиратордук дистресс синдрому, өпкө шишимиги			
Ашказан-ичеги оорулары	диарея, кусуу, ичтин оорушу, көңүл айлануу	хейлит, диспепсия, ич катуу, гингивит	перитонит, панкреатит, шишип калган тил, дуоденит, гастроэнтерит, глоссит		
Боор жана өтөн чыгуу жолдорунун бузулушу	боордун функциясынын биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн ченеминен четтөөсү	сарык, холестатикалык сарык, гепатит ¹⁰	боор алсыздыгы, гепатомегалия, холецистит, холелитиаз		

Тери жана тери астындагы ткандар тарабынан бузулуу	исиркектер	эксфолиативдик дерматит, алопеция, макулопапулездук исиркектер, кычышуу, эритема	Стивенс - Джонсон синдрому ⁸ , фототоксиндүүлүк, пурпура, бөрү жатыш, аллергиялык дерматит, папулездук исиркектер, макулездук исиркектер, экзема	уулуу эпидермалдык некролиз ⁸ , эозинофилия жана системалык симптомдор менен дары реакциясы (DRESS) ⁸ , ангионевротикалык шишимик, актиндик кератоз*, псевдопорфирия, эритема мультиформа, псориаз, дары исиркектер и	тери кызыл канчоосу сепкил*, лентиго *
Булчун, скелет жана тутумдаштыргыч ткань тарабынан бузулуу		далыдагы оору	артрит		периостит*
Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдору тарабынан бузулуу		курч бөйрөк алсыздыгы, гематурия	бөйрөк түтүкчөлөрүнүн некрозу, протеинурия, нефрит		
Куйган жердеги реакциянын жалпы бузулушу	пирексия	көкүрөк клеткасында ооруксунуу, беттин шишимиги ¹¹ , астения, чыйрыгуу	инфузия болгон жердин реакциясы, сасык тумоо сыяктуу оору		
Лабораториялык жана аспаптык маалыматтар		кандагы креатининдин	кандагы мочевина деңгээлинин,		

		деңгээлинин жогорулашы	кандагы холестериндин деңгээлинин көбөйүшү		
--	--	------------------------	--	--	--

*Каттоодон кийинки мезгилде аныкталган НЛР

¹ Фебрилдик нейтропения жана нейтропения кирет.

² Иммундук тромбоцитопениялык пурпураны камтыйт.

³ Иммундук тромбоцитопениялык пурпураны камтыйт.

⁴ Гипоксиялык-ишемиялык энцефалопатияны жана метаболикалык энцефалопатияны камтыйт.

⁵ Акатизия жана паркинсонизмди камтыйт.

⁶ 4.8. - бөлүмүндөгү «Көрүүнүн бузулушу» пунктун караңыз.

⁷ Каттоодон кийинки мезгилде көрүү нервинин узакка созулган невриттин учуру катталган.

4.4. - бөлүмүн караңыз.

⁸ 4.4. - бөлүмүн караңыз.

⁹ Диспноэ, физикалык күч келүүдө энтигип дем алууну камтыйт.

¹⁰ Дарылар менен шартталган боордун жабыркашы, уулуу гепатит, боордун гепатоцеллюлярдык жабыркоосу жана гепатотоксиндүүлүк кирет.

¹¹ Периорбиталдык шишимикти, эриндин шишимигин жана ооздун былжырлуу шишимигин камтыйт.

Жекече жагымсыз реакциялардын сүрөттөлүшү

Көрүүнүн бузулушу

Клиникалык изилдөөлөрдүн алкагында вориконазол менен байланышкан өтө кеңири таралган жагымсыз реакциялар көрүүнүн бузулушу (анын ичинде бүдөмүк көрүү, жарыктан коркуу, хлоропсия, хроматопсия, түс сокурдугу, цианопсия, көрүү органы тарабынан начарлашы, көрүү чөйрөсүндөгү түстүү тегерекчелердин болушу, түнкү сокурдук, осциллопсия, фотосциллопсия жана бүлбүлдөгөн скотома, көрүү курчтугунун төмөндөшү, көрүү кабыл алуусунун жарыктыгы, көрүү талаасынын кемчилдиги, айнек сымал көз торчосунун бүдөмүктөнүшү жана ксантопсия). Бул көрүүнүн бузулуулары убактылуу өтүүчү мүнөзгө ээ болгон жана толугу менен калыбына келтирилген, көпчүлүк учурларда 60 минутанын ичинде өзүнөн-өзү тарап кеткен жана узак мөөнөттүү мезгилде эч кандай клиникалык маанилүү кесепеттерди калтырган эмес. Вориконазолду көп жолу колдонуу менен алардын айкындыгынын начарлашы байкалган. Көрүү бузулуулары, адатта, жеңил болгон, сейрек дарылоону токтотууну талап кылат жана узак мөөнөттүү мезгилде эч кандай кесепеттерге алып келген эмес. Көрүүнүн начарлашы препараттын плазмадагы концентрациясынын жогору болушуна жана/же жогорку дозаларга байланыштуу болушу мүмкүн.

Көрүү бузулууларынын өнүгүү механизми белгисиз, бирок, кыязы, алардын пайда болушу

көздүн торчосуна препараттын таасири менен байланыштуу. Дени сак ыктыярчылар катышкан изилдөөдө вориконазолдун көз тор челинин иштешине тийгизген таасирин изилдөөдө вориконазолду кабыл алууда электроретинограммада (ЭРГ) толкундардын амплитудасынын төмөндөшү аныкталган. ЭРГ жардамы менен көз торчосундагы электр тогун өлчөйт. ЭРГдеги өзгөрүүлөр 29 күн бою дарылоону улантуу менен прогресске жеткен жок жана вориконазолду токтоткондон кийин толугу менен жоголгон.

Каттоодон кийинки колдонуу мезгилинде көрүү органынан узакка созулган жагымсыз реакциялардын учурлары кабарланган (4.4 бөлүмүн караңыз).

Тери реакциялары

Клиникалык изилдөөлөрдө вориконазол менен дарыланган бейтаптарда тери реакциялары өтө кеңири таралган, бирок бул бейтаптарда олуттуу медициналык шарттар бар жана башка дарыларды бир убакта кабыл алышкан. Көпчүлүк учурларда, исиркектер жумшак же орточо болгон. Вифенд препараты менен дарылоо учурунда бейтаптарда териде оор жагымсыз реакциялар (ОТЖР) пайда болгон, мисалы Стивенс-Джонсон синдрому (СДС) (сейрек эмес), уулуу эпидермалдык некролиз (ТЭН) (сейрек), эозинофилия жана системалык симптомдору (DRESS) менен дары реакциясы (сейрек) жана көп формалуу эритема (сейрек) (4.4 бөлүмүн караңыз) сыяктуулар болгон.

Эгерде исиркектер пайда болсо, бейтапты кылдаттык менен көзөмөлдөп туруу керек жана теринин жабыркашы күчөгөндө Вифендди колдонууну токтотуу керек. Өзгөчө узак мөөнөттүү дарылоодо сепкил, лентиго жана актиникалык кератоз сыяктуу фотосезгичтик реакциялары кабарланган (4.4 бөлүмүн караңыз).

Вифенд дарысы менен узак убакыт бою дарыланган бейтаптарда жалпак клеткалуу теринин рагы (ошондой эле ЖТР *in situ* же Боуэн оорусу). *болгон учурлар маалымдалган; шишиктин пайда болуу механизми белгисиз (4.4 бөлүмүн караңыз).

Боордун функциясынын биохимиялык көрсөткүчтөрү

Трансаминаз деңгээлинин жалпы жогорулоо жыштыгы ВГНден > 3 эсе (жагымсыз реакциялар милдеттүү түрдө болушу керек эмес) клиникалык изилдөөлөр учурунда вориконазол кабыл алган чоң бейтаптарда 18,0% (319/1768) жана балдар курагындагы бейтаптарда 25,8% (73/283) түзөт, вориконазолду кабыл алгандарда дарылык жана алдын алып колдонуу максатында. Боордун функциясынын биохимиялык параметрлери плазмадагы препараттын концентрациясынын жогору болушу жана/же жогорку дозалары менен байланыштуу болушу мүмкүн. Көпчүлүк учурларда боор функциясынын биохимиялык көрсөткүчтөрү дозаны өзгөртпөстөн дарылоону улантуу менен же дозаны тууралоодон кийин, анын ичинде дарылоону токтоткондон кийин нормалдашат.

Вориконазолду башка олуттуу негизги оорулары бар бейтаптарга колдонууда олуттуу гепатотоксикация учурлары болгон. Гепатотоксиндүүлүк сарык, гепатит жана өлүмгө алып келген боор алсыздыгы катары байкалган (4.4 бөлүмүн караңыз).

Алдын алуу

Ачык, салыштырмалуу, көп борбордуу изилдөөдө вориконазол менен итраконазолду чоңдор менен өспүрүмдөрдүн алгачкы профилактикасы катары салыштырып, мурда тастыкталган же шек саналган ИГИ инфекциясын жуктурбаган аллогендик ГСК реципиенттеринде, НЯ байланыштуу препаратты акыркы жолку токтотуу итраконазол тобундагы 39,6% бейтаптарга салыштырмалуу вориконазол тобундагы 39,3% бейтаптарда катталган. Дарылоо башталгандан кийин пайда болгон жана изилденүүчү препаратты биротоло токтотууну талап кылган боордун жагымсыз реакциялары вориконазол менен дарыланган 50 бейтапта (21,4%) жана итраконазол менен дарыланган 18 бейтапта (7,1%) байкалган.

Балдар

Вориконазолдун коопсуздугу клиникалык сыноолордо 2 жаштан 12 жашка чейинки (169) жана 12 жаштан <18 жашка чейинки (119) вориконазолду алдын алуу (183) жана дарылоо (105) үчүн алган 288 балада изилденген. Вориконазолдун коопсуздугу 2 жаштан <12 жашка чейинки 158 балада жекече түрдө катталбаган препараттын жекече тартибинде кошумча изилденген. Жалпысынан, вориконазолдун педиатриялык бейтаптардагы коопсуздук профили чоңдордогудай эле. Бирок, балдар курагындагы бейтаптарда, чоңдорго салыштырмалуу, клиникалык изилдөөлөрдө жагымсыз реакция катары белгиленүүчү боор ферменттеринин жогорку жыштыгына карай тенденция байкалган (чоңдордогу 5,3%га салыштырмалуу балдарда трансминазалардын деңгээли 14,2% га жогорулаган). Каттоодон кийинки маалыматтар жагымсыз реакциялары (айрыкча эритема) чоңдорго караганда балдарда көбүрөөк кездешүүсү мүмкүн экенин көрсөтүп турат. 2 жашка чейинки 22 бейтапта вориконазолду бекитилбеген препарат программасында кабыл алып, башка дарылоо ыкмалары ийгиликсиз болуп, төмөнкү жагымсыз реакциялар байкалган (алардын вориконазол менен байланышын жокко чыгарууга болбойт): жарыкты сезгичтик реакциясы (1), аритмия (1), панкреатит (1), кандагы билирубиндин жогорулашы (1), боор ферменттеринин жогорулашы (1), исиркектер (1) жана көрүү нервинин дискинин шишимиги (1). Каттоодон кийинки мезгилде балдарда панкреатиттин учурлары катталган.

Шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө маалымат

Дары препаратынын пайда-кооптуулук балансына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү үчүн дары препараты каттоодон өткөндөн кийин шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүү маанилүү. Медициналык адистерине Евразиялык экономикалык биримдигинин мүчө мамлекеттеринин жагымсыз реакциялар жөнүндө улуттук маалымат системалары аркылуу ар кандай шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүү керектиги сунушталат.

Казакстан Республикасы

ЧИУна РМИ Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Медициналык жана фармацевтикалык көзөмөл комитетинин «Дары каражаттарын жана медициналык буюмдарды экспертизалоонун улуттук борбору»

Дареги: 010000, Астана ш., Байконыр району, А.Иманов көчөсү 13 (ББ «Нурсаулет2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. дареги: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

Россия Федерациясы

Саламаттык сактоо тармагында көзөмөлдөө боюнча федералдык кызмат (Росздравнадзор)

Дареги: 109012, Москва, Славян аянты, 4-үй, 1-курулуш

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл. дареги: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Кыргыз Республикасы

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин алдындагы Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти

Дареги: 720044, Бишкек ш., 3-Линия көч., 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл. дареги: vigilance@pharm.kg

<http://www.pharm.kg>

4.9. Ашыкча доза

Клиникалык сыноолордо атайылап ашыкча дозалануунун 3 учуру катталган. Бардык учурлар кан тамырга вориконазолду сунушталган дозадан беш эсе көп кабыл алган балдарда байкалган.

Симптомдору

Жалгыз жагымсыз реакция 10 минутага созулган жарыктан коркуу болгон.

Дарылоо

Вориконазолдун белгилүү антидоту жок.

Вориконазол 121 мл/мин клиренс менен гемодиализ аркылуу чыгарылат. Ашыкча дозаланган учурда гемодиализ вориконазолду организмден чыгарууга жардам берет.

5 . ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТТЕРИ

5.1. Фармакодинамикалык касиеттери

Фармадарылык тобу: Системалык колдонуу үчүн мите козу карынга каршы препараттар. Системалык колдонуу үчүн мите козу карынга каршы препараттар. Триазолдун жана тетразолдун туундулары. Вориконазол.

АТХ коду: J02A C03

Таасир берүү механизми

Вориконазол - триазол тобундагы мите козу карынга каршы препарат. Вориконазолдун негизги таасир берүү механизми козу карындардагы эргостеролдун биосинтезинин негизги баскычы болуп саналган P450 цитохромунун 14-альфа-ланостеролдун деметилденүү реакциясын басаңдатуу болуп саналат. 14-альфа-метилстеролдордун топтолушу мите козу карын клеткасынын кабыкчасынын бир бөлүгү болгон эргостеролдун кийинки жоготуусу менен байланыштуу; бул процесс вориконазолдун мите козу карынга каршы

активдүүлүгүнүн негизин түзүшү мүмкүн. Вориконазол сүт эмүүчүлөрдүн Р-450 цитохромунун ар кандай ферменттерине караганда мите козу карын цитохромунун Р-450 тукумунун ар кандай ферменттери үчүн көбүрөөк тандалма экени көрсөтүлгөн.

Клиникалык натыйжалуулугу жана коопсуздугу

Вориконазол *in vitro* *Candida* түрлөрүнө карата мите козу карынга каршы активдүүлүктүн кеңири спектрин көрсөтөт (анын ичинде *C. krusei* флуконазолго туруктуу штамдары жана *C. glabrata* жана *C. albicans* туруктуу штамдары), ошондой эле бардык изилденген *Aspergillus* түрлөрүнө карата фунгициддик активдүүлүктү көрсөтөт. Мындан тышкары, *in vitro* шарттарында вориконазол *Scedosporium* же *Fusarium* тукумундагыларга сыяктуу жаңы патогендик козу карындарга каршы мите козу карынга каршы активдүүлүккө ээ, алардын учурдагы мите козу карынга каршы агенттерге сезгичтиги чектелген.

Жарым-жартылай же толук жооп катары аныкталган клиникалык эффективдүүлүк *Aspergillus* тукумундагы козу карындарга, анын ичинде *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* тукумундагы козу карындарга, анын ичинде *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* жана *C. tropicalis* жана ошондой эле *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* жана *C. Guilliermondii* штамдарынын чектелген санына каршы, ошондой эле *Scedosporium* түрлөрүнө, анын ичинде *S. apiospermum*, *S. prolificans* жана *Fusarium* тукумундагы козу карындарга карата көрсөтүлгөн.

Төмөнкү мите козу карындар менен козголгон инфекциялардын айрым учурларын камтыган, аларга препарат колдонулган башка мите козу карын инфекциялары (көбүнчө жарым-жартылай же толук жооп менен) *Alternaria* *Blastomyces dermatitidis* тукумундагы, *Blastoschizomyces capitatus*, ошондой эле *Cladosporium* тукуму, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrocou*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* тукуму, анын ичинде *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* жана *Trichosporon* тукуму, анын ичинде *T. beigelii* козголгон инфекциялары, *In vitro* шарттарында препараттын активдүүлүгү *Acremonium*, *Alternaria* тукумундагы, *Bipolaris* тукумундагы, *Cladophialophora* жана *Histoplasma* тукумундагы козу карындар үчүн клиникалык штамдарга карата *in vitro* байкалган *capsulatum*, штамдардын көбү вориконазолдун 0,05 мкг/млден 2 мкг/млге чейинки концентрациясында ингибирленген.

In vitro шарттарында *Curvularia* тукумундагы мите козу карындарга каршы вориконазолдун активдүүлүгү аныкталган жана *Sporothrix* тукумуна дагы.

Чектөө маанилери

Дарылоону баштоодон мурун патогендик инфекциялык микроорганизмдерди бөлүп алуу жана аныктоо үчүн мите козу карындын культурасынын үлгүлөрүн алуу жана башка тиешелүү лабораториялык изилдөөлөрдү (серологиялык, гистопатологиялык) жүргүзүү зарыл. Дарылоо культура жана башка лабораториялык изилдөөлөрдүн натыйжалары чыкканга чейин башталышы мүмкүн, бирок бул жыйынтыктар алынгандан кийин

инфекцияга каршы дарылоону ошого жараша тууралоо керек.

Адамдарда мите козу карын инфекцияларды эң көп пайда кылуучу түрлөр *C. albicans*, *C. парансизоз*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* жана *C. krusei* жана бардык бул түрлөр үчүн вориконазолдун минималдуу ингибирлөөчү концентрациясы (МИК) 1 мг/л аз.

Бирок *Candida* тукуму үчүн вориконазолдун *in vitro* активдүүлүгү бирдей эмес. Атап айтканда, флуконазолго туруктуу *C. glabrata* штаммдары үчүн вориконазолдун МИКтери флуконазолго сезгич штаммдарга караганда пропорционалдуу жогору. Ошентип, *Candida* түрүнүн деңгээлине чейин аныктоо керек. Эгерде мите козу карынга каршы козу карын сезгичтигин изилдөө мүмкүн болсо, алынган МИК маанилери Бактерияга каршы каражаттарга карата микроорганизмдердин сезгичтигин аныктоо боюнча Европалык комитетинин (EUCAST) сезгичтик чектөө критерийлерин колдонуу менен чечмелениши мүмкүн.

EUCAST ылайык чектер сезгичтиги

<i>Candida</i> жана <i>Aspergillus</i> түрлөрү	Минималдуу ингибирлөөчү концентрациялардын чектүү маанилери (МИК) (мг/л)	
	≤ С (сезгич)	> Т (туруктуу)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Маалыматтар жетишсиз (DN)	ДН
<i>Candida krusei</i>	ДН	ДН
Кандидоз парансизозу ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ДН	ДН
Козгоочу түргө көз каранды эмес <i>Candida</i> ³ үчүн чектүү маани	ДН	ДН
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	бир	бир
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	бир	бир
<i>Aspergillus flavus</i>	DN ⁵	DN ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	DN ⁵	DN ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	DN ⁵	DN ⁵
Козгоочу түргө көз каранды эмес чектүү маанилер ⁶	ДН	ДН

¹ МИК маанилери үзүлүү чекитинен/орто сезгичтиктен (О/С) жогору болгон штаммдар сейрек аныкталган же такыр аныкталган эмес. Бул изоляттардын кайсынысын идентификациялоо жана мите козу карынга каршы сезгичтикти текшерүү кайталанууга тийиш, ал эми натыйжа ырасталса, изолят референттик лабораторияга жөнөтүлүшү керек. Учурдагы каршылыктын чекитинен жогору МИК менен тастыкталган изоляттар үчүн

клиникалык жооптун объективдүү маалыматтары күтүлгөндө, бул изоляттар туруктуу деп билдирилиши керек. 76% клиникалык жооп патогендердин төмөнкү түрлөрү менен шартталган инфекцияларда, МИК маанилери эпидемиологиялык чектүү маанилерден төмөн же барабар болгондо жетишилди. Ошондуктан, *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* *nonуляциялары* жана *C. tropicalis* жапайы түрү сезгич болуп эсептелет.

² Бул түрлөр үчүн эпидемиологиялык чектүү маанилер (ЕСОFF) көбүнчө *C. albicans* караганда жогору.

³ Козгоочу түрдөн көз карандысыз чектүү мааниге ээ баалуулуктар негизинен ФК/ФД маалыматтарынан аныкталган жана *Candida* түргө тиешелүү МИКтин бөлүштүрүлүшүнө көз каранды эмес. Алар сезгичтиктин чектүү чектери жок организмдер үчүн гана арналган.

⁴ Техникалык анык эмес аймагы (АТУ). 2. R тамгасын төмөнкүдөй комментарий менен жазыңыз: «Айрым клиникалык кырдаалдарда (инфекциянын инвазивдүү эмес формалары) вориконазолду жетиштүү экспозиция болгондо колдонсо болот».

⁵ Бул түрлөр үчүн ЕСОFF адатта *A. fumigatus* караганда бир эки эселенгенге жогору.

⁶ Козгоочу түрүнө көз карандысыз чектүү мааниге ээ баалуулуктар аныкталган эмес.

Клиникалык колдонуу тажрыйбасы

Бул бөлүмдүн алкагы үчүн препаратты колдонуунун оң жооп дарылоого толук же жарым-жартылай жооп катары аныкталат.

Aspergillus инфекциясы: аспергиллез жана начар прогноз менен ооруган бейтаптардагы эффективдүүлүк

In vitro шарттарында вориконазол *Aspergillus* тукумунун ар кандай түрлөрүнө карата мите козу карынга каршы активдүүлүк көрсөтөт. Курч инвазиялык аспергиллезди биринчи дарылоодо амфотерицин В менен стандарттык дарылоого салыштырганда вориконазолдун эффективдүүлүгү жана анын жашоого оң таасири 12 жума бою дарыланган иммундук жетишсиздиги бар 277 бейтаптын ачык, рандомизацияланган, көп борборлуу изилдөөсүндө көрсөтүлгөн. Вориконазол биринчи 24 саат ичинде ар бир 12 саат сайын 6 мг/кг каныккан дозасы катары, андан кийин кеминде 7 күн бою ар бир 12 саат сайын 4 мг/кг дозасы катары кан тамырга куюлган. Андан кийин ар бир 12 саат сайын 200 мг дозада дарыны пероралдык кабыл алууга болот. Вориконазол менен кг/га дарылоонун медианалыкузактыгы 10 күн (диапазону 2-85 күн) болгон. Вориконазол менен пероралдык дарылоонун медианалык узактыгы узактыгы 76 күн (диапазону 2-232 күн) болгон.

Канааттандырылгыс жалпы жооп (баардык тиешелүү белгилердин, симптомдордун жана радиографиялык/бронхоскопиялык өзгөрүүлөрдүн толук же жарым-жартылай чечилиши) вориконазол менен дарыланган бейтаптардын 53% салыштырма менен дарыланган бейтаптардын 31%га салыштырмалуу байкалган. Вориконазол менен 84 күндүк мөөнөттө бейтаптардын жашоосу колдонуу препаратына салыштырмалуу статистикалык жактан кыйла жогору болгон, ошол эле учурда вориконазолдун клиникалык жана статистикалык маанилүү артыкчылыктары өлүмгө чейинки мезгилдин узактыгы боюнча планында да, ошондой эле уулуулугуна байланыштуу препаратты токтотууга чейин дарылоонун узактыгы

боюнча планында да көрсөтүлгөн.

Бул изилдөө мурунку демилгелүү изилдөөнүн натыйжаларын тастыктады, ал начар прогноз үчүн коркунуч факторлору бар бейтаптарда оң натыйжаны тапты, анын ичинде «ээсине каршы трансплантат» реакциясы бар жана айрыкча, церебралдык инфекциялары (адатта, дээрлик 100% өлүм менен байланышкан).

Бул изилдөөлөргө сөөк чучугу жана органдарды трансплантациялоодон кийин, гематологиялык залалдуу шишиктери, башка залалдуу шишиктери жана АИЖС менен ооруган бейтаптарда мээнин аспергиллезинин, параназалдык синустардын, өпкөнүн жана диссеминацияланган инфекциянын учурлары камтылган.

Нейтропениясы жок бейтаптарда кандидемия

Кандидемия үчүн негизги дарылоо катары вориконазолдун эффективдүүлүгү амфотерицин В жана флуконазолду андан ары колдонуу менен ачык салыштырма изилдөөдө көрсөтүлгөн. Изилдөөгө кандидемия тастыкталган нейтропендик эмес 370 бейтап (12 жаштан жогору) камтылган, алардын ичинен 248и вориконазол алган. Вориконазол тобундагы тогуз бейтапта жана амфотерицин В тобундагы 5 бейтапта, андан кийин флуконазол да микологиялык жактан тастыкталган терең кыртыш мите козу карын инфекциясы бар. Бөйрөк алсыздыгы менен ооруган бейтаптар бул изилдөөгө киргизилген эмес. Дарылоонун медианалык узактыгы эки дарылоо топторунда 15 күн болгон. Маалыматтарды талдоо комиссиясынын (КАД) изилденүүчү дары каражаты үчүн жашырылган натыйжаларды баалоосуна ылайык, алгачкы талдоодо *Candida* түрүндөгү мите козу карындар жок болгон инфекциянын бардык клиникалык белгилеринин жана симптомдорунун жок болушу же азайышы жагымдуу жооп катары козу карындар канда жана терең ткандардын инфекциялуу аймактарында дарылоо аяктагандан (ДА) кийин 12 жумадан соң аныкталган. Операциядан кийин 12 жумадан соң баа берилбеген бейтаптар жооп бербегендер катары кабыл алынды. Бул талдоодо, эки дарылоо тобунда бейтаптардын 41% жагымдуу жооп байкалган.

КАД жооптуу баалоонун жыйынтыктары колдонулган экинчилик анализде эң акыркы убактагы чекит (ДА же 2, 6 же 12 жумадан кийинки ДА), вориконазолго жана амфотерицин В менен болгон дарыланууга жагымдуу жооптун жыштыгы, андан кийин флуконазолду колдонуу менен байланыштуу 65% жана 71% түздү.

Дарылоонун ийгиликтүү корутундусу изилдөөчү тарабынан баалоо жыйынтыгы аты аталган убактылуу чекиттери төмөнкү таблицада берилген.

<i>Убакыт чекити</i>	<i>Вориконазол (N=248)</i>	<i>Амфотерицин В → флуконазол (N = 122)</i>
FROM	178 (72%)	88 (72%)
ДА кийин 2 жума	125 (50%)	62 (51%)

ДА кийин 6 жума	104 (42%)	55 (45%)
ДА кийин 12 жума	104 (42%)	51 (42%)

Candida түрлөрү менен козголгон оор рефрактердик инфекциялар

Клиникалык изилдөөгө *Candida түрлөрү* (анын ичинде кандидемия, жайылган кандидоз жана инвазиялык кандидоздун башка формалары) менен козголгон оор рефрактердик системалык инфекциялары бар 55 бейтап катышкан, аларда мурунку мите козу карынга каршы дарылоо, атап айтканда флуконазол натыйжасыз болгон. Вориконазол менен дарылоого жагымдуу жооп 24 бейтапта байкалган (15 бейтап толук жооп, 9 бейтап жарым-жартылай жооп). Флуконазолго туруктуу *albicans* түрүнө тиешелүү эмес штаммдарды жуктурган бейтаптарда дарылоого жагымдуу жооп *C. krusei* менен ооруган 3 бейтаптын 3үндө (толук жооп), жана *C. glabrata* менен ооруган 8 бейтаптын бсында (5инде - толук жооп, 1инде – жарым-жартылай жооп) байкалган. Клиникалык эффективдүүлүк жөнүндө маалыматтар патогендердин препаратка сезгичтигин аныктоонун бир нече натыйжалары менен тастыкталган.

Scedosporium жана Fusarium тукумундагы козу карындардан пайда болгон инфекциялар

Вориконазол төмөнкү сейрек кездешүүчү патогендик козу карындарга каршы эффективдүү экени далилденген.

Scedosporium тукумундагы козу карындар: вориконазол менен ийгиликтүү дарылоо *S. apiospermum* инфекциясы менен ооруган 28 бейтаптын 16сында (6 толук жооп, 10 жарым-жартылай жооп) жана *S. prolificans* менен козголгон инфекциясы бар 7 бейтаптан 2 бейтапта (эки бейтапта тең жарым-жартылай жооп). Мындан тышкары, бирден ашык микроорганизмдер, анын ичинде *Scedosporium spp.* менен шартталган инфекциялар менен ооруган 3 бейтаптын бири дарылоого оң жооп берген.

Fusarium тукумундагы козу карындар: 17 бейтаптын жетиси (толук жооп берген 3 бейтап жана жарым-жартылай жооп берген 4 бейтап) вориконазол менен ийгиликтүү дарыланган. Бул 7 бейтаптын ичинен 3 адам көздүн инфекциясы, 1 бейтаптын синус инфекциясы жана 3 бейтаптын жайылган инфекциясы болгон. Фузариоз менен дагы 4 бейтап бир нече козгогучтар менен ооруган; бул бейтаптардын 2 ийгиликтүү дарылоо жыйынтыгы болгон.

Жогоруда айтылган сейрек кездешүүчү инфекциялар үчүн вориконазол менен дарыланган бейтаптардын көбү мурунку мите козу карынга каршы дарылоону чыдамсыздык менен кабыл алышкан.

Инвазиялык мите козу карын инфекциялардын (ИМКИ) алгачкы алдын алуу – мурда тастыкталган же шектүү ИГИ инфекциясы жок ГСК реципиенттеринде колдонулгандагы натыйжалуулук

Аллогендик ГСК алган чондордо жана өспүрүмдөрдүн ачык, салыштырмалуу, көп борборлуу изилдөөсүндө вориконазолдун баштапкы профилактикасы катары итраконазол менен

салыштырылган, алар мурда тастыкталган же шектүү ИГИ инфекциясын жуктурбаган. Жагымдуу дарылоо натыйжасы катары ГСК трансплантациясынан кийин 100 күн бою (> 14 күн тыныгуусуз узактыкта) изилденүүчү дары препаратын алдын алып колдонууну улантуу жана ГСК трансплантациясынан кийин 180 күн бою тастыкталган же шектүү ИГИ жок жашоо мүмкүнчүлүгү каралган. Дайындалган дарылоого ылайык модифицирленген (МИТТ) тобунда 465 аллогендик ГСК реципиенттер бар болчу, алардын 45% курч миелоиддик лейкоз (КМЛ) менен ооруган. Бардык бейтаптардын арасында адамдардын 58% миелоаблативдиккондициядан өтүшү керек болчу. Алдын алып изилдөө дары препараттарды колдонуу ГСК трансплантациясынан кийин дароо башталган: 224 бейтап вориконазол жана 241 бейтап итраконазол алышкан. МИТТ популяциясында изилдөөнүн препаратты изилдөөнүн алдын алуучу орточо узактыгы вориконазол үчүн 96 күн жана итраконазол үчүн 68 күн болгон.

Натыйжалуулуктун көрсөткүчтөрү жана башка кошумча чекиттер төмөнкү таблицада берилген.

Изилдөөнүн акыркы чекиттери	Вориконазол N = 224	Итраконазол N = 241	Пайыздык үлүштүн ар түрдүүлүгү жана 95% ишеним аралыгы (ИА)	P-маани
Суткасына дарылоонун эффективдүүлүгү 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)* *	0,0002**
100 күн үчүн дарылоонун натыйжалуулугу	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)* *	0,0006**
100 күндөн кем эмес алдын алуучу изилдөө препаратын алган бейтаптардын саны	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0.0015
180 күнгө аман калган бейтаптардын саны	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0.9107
180 күнгө чейин өнүккөн далилденген же ыктымал ИГИ менен ооругандардын саны	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0.5390
Далилденген же болжолдуу ИГИ менен ооругандардын саны 100 күнгө чейин өнүгүп жатат	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0.4589
Изилдөөчү препаратты кабыл алууда өнүккөн ИГИ далилденген же ыктымалдуу	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0.0813

бейтаптардын саны				
-------------------	--	--	--	--

*Изилдөөнүн алгачкы акыркы чекити

** Катыштын айырмасы, 95% ИА жана рандомизацияга тууралангандан кийин р-маани

180-күнү дарылоодон кийинки ИГИ инфекциясынын инциденти жана 180-күнү ийгиликтүү дарылоо катары аныкталган негизги изилдөөнүн акыркы чекити, тиешелүүлүгүнө жараша КМЛ жана миелоаблативдик кондиция менен ооруган бейтаптарда төмөнкү таблицада келтирилген.

КМЛ

Изилдөөнүн акыркы чекиттери	Вориконазол (N = 98)	Итраконазол (n=109)	Пайыздык үлүштүн ар түрдүүлүгү жана 95% ишеним аралыгы (ИА)
Дарылоодон кийинки ИГИ инфекциясынын деңгээли – 180-күн	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4 %)* *
180-күнүндө дарылоонун эффективдүүлүгү *	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7 %)* **

*Изилдөөнүн алгачкы акыркы чекити

** 5% камылга менен, андан кем эмес натыйжалуулук көрсөтүлгөн

*** Пайыздык үлүштүн ар түрдүүлүгү, 95% ИА рандомизацияга тууралангандан кийин

Миелоаблативдик кондиционирлөө

Изилдөөнүн акыркы чекиттери	Вориконазол (N=125)	Итраконазол (N=143)	Пайыздык үлүштүн ар түрдүүлүгү жана 95% ишеним аралыгы (ИА)
Дарылоодон кийинки ИГИ инфекциясынын деңгээли – 180-күн	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7 %)* *
180-күнүндө дарылоонун эффективдүүлүгү 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7 %)* **

*Изилдөөнүн алгачкы акыркы чекити

** 5% камылга менен, андан кем эмес натыйжалуулук көрсөтүлгөн

*** Пайыздык үлүштүн ар түрдүүлүгү, 95% ИА рандомизацияга тууралангандан кийин

ИГИ экинчи алдын алуу - ГСК трансплантациялоо үчүн реципиенттерде колдонулганда эффективдүүлүк, мурда тастыкталган же шектүү ИГИ жүктүрүлгөн

Вориконазолду экинчилик алдын алуу катары колдонуу ачык белгилүү, салыштырмалуу эмес, көп борборлуу изилдөөдө аллогендик ГСК алган бойго жеткен бейтаптарда изилденген, алар мурда тастыкталган же шектелген ИГИ инфекциясы бар. Негизги акыркы чекит ГСК трансплантациясынан кийинки биринчи жыл ичинде тастыкталган же шектелген ИГИ инфекциясынын учурлары болгон. МПТТ популяциясы мурда ИГИ менен ооруган 40

бейтаптан, анын ичинде аспергиллез менен ооруган 31 бейтаптан, кандидоз менен ооруган 5 бейтаптан жана башка ИГИ менен ооруган 4 бейтаптан турган. Изилденген препаратты алдын алып колдонуунун узак медианасы МИТТ популяциясында 95,5 күн болгон.

ИГИ трансплантациясынан кийинки биринчи жыл ичинде бейтаптардын 7,5%да (3/40) өнүккөн, анын ичинде кандидемиянын бир учуру, скедоспориаздын бир учуру (экөө тең инфекция мурда болгон ИГИнин кайталанышы катары) жана бир учур зигомикоздун. 180-күнү аман калуу 80,0% (32/40) жана 1 жылда 70,0% (28/40) болгон.

Дарылоонун узактыгы

Клиникалык изилдөөлөрдө 705 бейтап вориконазолду 12 жумадан ашык кабыл алышкан, алардын 164ү вориконазолду 6 айдан ашык кабыл алышкан.

Балдар

2 жаштан < 18 жашка чейинки 53 (53) балдар жашындагы бейтаптар эки келечектүү, ачык белгилүү, салыштырмалуу эмес, көп борборлуу клиникалык сыноолордо вориконазол менен дарыланган. Бир изилдөөгө мүмкүн, тастыкталган же ыктымал инвазиялык аспергиллез (ИА) менен ооруган 31 бейтап камтылган, анын ичинен 14 бейтапта тастыкталган же ыктымалдуу ИА бар жана МИТТ эффективдүүлүгүнүн анализдерине киргизилген. Экинчи изилдөө кандидемия (ИКК) жана кызыл өңгөч кандидозу (КК) менен инвазиялык кандидоз менен ооруган 22 бейтапты камтыды, алар негизги дарылоону же «куткаруучу дарылоону» талап кылышты, алардын 17си МИТТ натыйжалуулугунун талдоолоруна киргизилген. ИА менен ооруган бейтаптарда 6-жумадагы жалпы жооптун деңгээли 64,3% (9/14) болгон, 2 жаштан <12 жашка чейинки балдар жашындагы бейтаптар арасында жалпы жооп деңгээли 40% (2/5) жана 12 жаштан < 18 жашка чейинки курактагы бейтаптар арасында 77,8% (7/9) болгон. ИКК бейтаптары үчүн ДА боюнча глобалдык жооп 85,7% (6/7), ал эми КП менен ооругандарда ДАТ боюнча глобалдык жооп 70% (7/10) болгон. Жалпы жооп коэффициенти (ИКК жана КТР бириккен) 2 жаштан < 12 жашка чейинки балдар үчүн 88,9% (8/9) жана < 12 жаштан 18 жашка чейинки балдар үчүн 62,5% (5/8) түздү.

QTc аралыгын баалоо үчүн клиникалык изилдөөлөр

Вориконазолдун жана кетоконазолдун үч пероралдык дозасынын QTc интервалына таасирин баалоо үчүн дени сак ыктыярчыларда плацебо-көзөмөлдөнгөн, рандомизацияланган, бир дозалык кайчылаш изилдөө жүргүзүлгөн. Плацебого карата түзөтүлгөн орточо QTc аралыгынын максималдуу узартылышы 800 мг, 1200 мг жана 1600 мг вориконазолдон кийин 5,1 мсек, 4,8 жана 8,2 мсек жана кетоконазолдун 800 мг дозасында 7,0 мсек болгон. Эч бир изилдөөнүн катышуучусу QTc узартуу \geq 60 мсек болгон баштапкы деңгээлге салыштырмалуу. 500 мсек потенциалдуу клиникалык жактан маанилүү босогодон жогору интервалдын узартылган учурлары болгон эмес.

5.2. Фармакокинетикалык касиеттери

Фармакокинетикасынын жалпы мүнөздөмөсү

Вориконазолдун фармакокинетикасы дени сак адамдарда, атайын топтордун өкүлдөрүнөн жана мите козу карын инфекциясы бар бейтаптарда изилденген. Вориконазолду 200 мг же 300 мг дозада суткасына 2 жолу 14 күн бою аспергиллез коркунучу жогору (негизинен лимфоиддик же гемопэтикалык ткандардын залалдуу шишиктери менен шартталган) бейтаптарда пероралдык түрдө колдонууда препараттын фармакокинетикалык мүнөздөмөлөрү байкалган, мисалы, сиңирүүнүн ылдамдыгы жана бирдейлиги, топтоо жөндөмдүүлүгү жана фармакокинетикалык параметрлердин дозадан сызыктуу көз карандылыгынын жоктугу дени сак адамдардагыдай эле.

5.2.1. Абсорбция

Вориконазол пероралдык кабыл алуудан кийин тез жана дээрлик толугу менен синет; Плазмадагы эн жогорку концентрацияга (C_{max}) ичкенден кийин 1-2 сааттан кийин жетет. Вориконазолдун абсолюттук биожеткиликтүүлүгү 96% түзөт. Жогорку майлуу тамак менен вориконазолдун пероралдык суспензиясынын көп дозалары менен C_{max} жана AUC_t тиешелүүлүгүнө жараша 34% жана 24% га төмөндөйт. Вориконазолдун жутулушу ашказандагы рНнын өзгөрүшүнө көз каранды эмес.

5.2.2. Бөлүштүрүү

Стабилдүү абалда вориконазолдун таралуу көлөмү 4,6 л/кг түзөт, бул препараттын ткандарда кеңири таралышын көрсөтүп турат. Плазманын белок менен байланышы 58% түзөт.

Катталбаган дары программасына катышкан 8 бейтаптан чогултулган бардык жүлүн суюктуктарынын үлгүлөрүндө башка дарылоо натыйжасыз болгон учурда өлчөнгөн концентрациядагы вориконазол табылган.

5.2.3. Биотрансформация

In vitro изилдөөсү көрсөткөндөй вориконазол Р450 - CYP2C19, CYP2C9 жана CYP3A4 цитохрому боор изоферменттери менен метаболизденет.

Вориконазолдун фармакокинетикасы жекече олуттуу өзгөрмөлүүлүгү менен мүнөздөлөт .

In vivo изилдөөсү CYP2C19 вориконазолдун метаболизминде маанилүү роль ойнойт деп далилдейт. Бул фермент генетикалык полиморфизм менен мүнөздөлөт. Мисалы, метаболизмдин төмөн активдүүлүгү Вориконазол ферменттерин азиялыктардын 15-20% күтсө болот. Европеиддик жана негроиддик расалардын өкүлдөрү арасында ферменттердин метаболизмдик активдүүлүгү төмөн адамдардын таралышы 3-5% ды түзөт. Дени сак европеиддер менен жапондордо жүргүзүлгөн изилдөөлөр ферменттин метаболизмдик активдүүлүгү төмөн болгон бейтаптарда препараттын экспозициясы (AUC_t) метаболизмдик активдүүлүгү жогору гомозиготалуу катышуучуларга караганда орто эсеп менен 4 эсе жогору экенин көрсөттү. Фермент алмашуу активдүүлүгү жогору гетерозиготалуу катышуучуларда вориконазолдун таасири ферментти метаболизмдик активдүүлүгү жогору гомозиготалуу катышуучуларга караганда орто эсеп менен 2 эсе жогору.

Вориконазолдун негизги метаболити N-оксиди болуп саналат, ал плазмадагы циркуляциялык радиобелгиленген метаболиттердин 72% түзөт. Бул метаболит мите козу карынга каршы минималдуу активдүүлүккө ээ жана вориконазолдун жалпы эффективдүүлүгүнө таасир этпейт.

5.2.4. Элиминация

Вориконазол боордогу метаболизм аркылуу чыгарылат, препарат дозасынын 2% дан азы өзгөрүүсүз түрдө заара менен бөлүнүп чыгат.

Радиоактивдүү белгиленген вориконазолду көп жолу кан тамырга куюдан жана пероралдык кабыл алуудан кийин заарада радиоактивдүү белгиси бар вориконазолдун болжол менен 80% жана 83% табылат. Пероралдык колдонуудан жана кан тамырга куюдан кийин радиоактивдүү белгинин көпчүлүк бөлүгү (> 94%) биринчи 96 сааттын ичинде жок кылынат.

Вориконазолдун жарым жартылай ажыроонун терминалдык мезгилинин узактыгы дозага көз каранды жана 200 мг препаратты пероралдык кабыл алгандан кийин болжол менен 6 саатты түзөт. Фармакокинетикасынын сызыктуу эместигинен улам терминалдык жарым жартылай ажыроо мезгили вориконазолдун топтолуу же жоюу параметрлерин болжолдоого мүмкүндүк бербейт.

5.2.5. Сызыктуулугу (сызыктуу эмес)

Вориконазолдун фармакокинетикасы анын өзгөрүшүнүн метаболизмдик жолдорунун каныккандыгына байланыштуу сызыктуу эмес. Дозанын көбөйүшү менен экспозиция деңгээлинин пропорционалдуу эмес (аныкталган) жогорулашы байкалат. Эсептөөлөргө ылайык, пероралдык дозанын күнүнө 2 жолу 200 мгдан күнүнө 2 жолу 300 мгга чейин жогорулашы экспозициянын (AUC_t) орточо 2,5 эсеге көбөйүшүнө алып келет. 200 мг (же салмагы 40 кгдан аз бейтаптарда 100 мг) пероралдык тейлөө дозасын колдонууда вориконазолдун таасири 3 мг/кг дозада препаратты кан тамырга куюга окшош. 300 мг (же салмагы 40 кг ашпаган бейтаптарда 150 мг) пероралдык тейлөөчү дозаны колдонууда вориконазолдун таасири 4 мг/кг дозасын колдонууга окшош. Сунушталган каныккан дозаларын кан тамырга же пероралдык түрдө колдонууда вориконазолдун плазмадагы тең салмактуулукка жакын концентрациясына препаратты куюлган же кабыл алгандан кийин алгачкы 24 сааттын ичинде жетишилет. Күнүнө эки жолу кайталаган дозалоо менен каныккан дозасын колдонбостон, 6-күнү көпчүлүк бейтаптарда вориконазолдун плазмадагы тең салмактуу концентрациясына жетишүү менен препараттын топтолушу байкалат.

5.2.6. Фармакокинетикалык-фармакодинамикалык көз карандылык

10 терапевтик изилдөөдө, бардык изилдөөлөрдөгү жеке бейтаптарда препараттын орточо жана максималдуу плазмадагы концентрациясы 2425 нг /мл (квартиль аралык диапазон 1193тен 4380 нг /млге чейин) жана 3742 нг /мл (квартиль аралык диапазон 2027ден 6302 нг/мл чейин болгон) тиешелүүлүгүнө жараша. Кан плазмасындагы вориконазолдун концентрациясынын орточо, максималдуу жана минималдуу маанилери менен аны дарылоо максатында колдонуу менен жүргүзүлгөн изилдөөлөрдө препараттын эффективдүүлүгүнүн

ортосундагы оң байланыш аныкталган эмес; алдын алуучу максатта вориконазолду колдонгон изилдөөлөрдө мындай байланыш изилденген эмес.

Фармакокинетика жана фармакодинамика боюнча маалыматтарды талдоонун натыйжасында вориконазолдун плазмадагы концентрациялары менен боордун аномалдуу биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн жана көрүүнүн начарлашынын ортосунда оң байланыш табылган. Вориконазол менен алдын алып изилдөөлөрдө дозаны өзгөртүү изилденген эмес.

Өзгөчө топтордогу бейтаптарда фармакокинетика

Бөйрөк алсыздыгы

Препараттын (200 мг) бир жолу пероралдык дозасын изилдөөдө бөйрөк функциясы нормалдуу бейтаптарда жана жеңилден (креатинин клиренси 41-60 мл/мин) оор абалга чейинки (креатинин клиренси < 20 мл/мин) бөйрөк функциясынын бузулушу бар бейтаптарда вориконазолдун фармакокинетикасы бөйрөк функциясынын бузулушуна олуттуу көз каранды эмес аныкталган. Вориконазолдун плазма протеиндери менен байланышуу даражасы бөйрөк алсыздыгы ар кандай даражадагы бейтаптарда окшош болгон (4.2 жана 4.4 бөлүмдөрүн караңыз).

Боор алсыздыгы

Жеңил жана орточо боор циррозу (Чайлд-Пью классы боюнча А жана В классы) менен ооруган бейтаптарда вориконазолдун (200 мг) бир жолу пероралдык дозасын кабыл алгандан кийин, AUC нормалдуу боор функциясы бар бейтаптарга караганда 233% жогору болгон. Боордун функциясынын бузулушу вориконазолдун кан белоктору менен байланышына таасирин тийгизген эмес.

Көп жолу пероралдык дозаны изилдөөдө AUC_t орточо (Чайлд-Пью классификациясы боюнча В классы) циррозу бар бейтаптарда вориконазолду суткасына эки жолу 100 мг дозада жана боордун нормалдуу иштеши менен суткасына эки жолу 200 мг вориконазол менен дарыланган бейтаптарда окшош болгон. Боордун оор циррозу (Чайлд-Пью классификациясы боюнча С классы) менен ооруган бейтаптарда препараттын фармакокинетикасы боюнча маалыматтар жок (4.2 жана 4.4 бөлүмдөрүн караңыз).

Улгайган курактагы бейтаптар

Көп жолу пероралдык дозаны изилдөөдө дени сак улгайган эркектерде (≥ 65 жаш) C_{max} жана AUC_t маанилери дени сак жаштарга (18-45 жаш) караганда, тиешелүүлүгүнө жараша 61% жана 86% жогору болгон. Дени сак улгайган аялдардын (≥ 65 жаш) жана дени сак жаш аялдардын (18-45 жаш) ортосунда C_{max} жана AUC_t маанилеринде олуттуу айырмачылыктар болгон эмес.

Терапиялык изилдөөлөрдө катышуучулардын жашына жараша дозаны тууралоо жүргүзүлгөн эмес. Кан плазмасындагы препараттын концентрациясы менен бейтаптардын жашынын ортосундагы байланыш аныкталган. Жаш жана улгайган бейтаптарда

вориконазолдун коопсуздук профили окшош болгон, ошондуктан улгайган адамдарда дозасын тууралоонун кереги жок (4.2 бөлүмүн караңыз).

Балдар

Балдар жана өспүрүмдөр үчүн сунуш кылынган дозалар 2 жаштан < 12 жашка чейинки иммунитетти начар 112 баланын жана 12 жаштан < 17 жашка чейинки 26 иммунитетти начар өспүрүмдүн топтолгон маалыматтарынын популяциялык фармакокинетикалык талдоосуна негизделген. Педиатриялык бейтаптарда препараттын фармакокинетикасын баалоочу үч изилдөөдө вориконазолдун 3, 4, 6, 7 жана 8 мг/кг бир нече дозасын кан тамырга эки жолудан колдонуу изилденген. Өспүрүмдөрдүн фармакокинетикалык изилдөөлөрүнүн бир препаратында 1-күнү 6 мг/кг дозасын каныккан дозалары 1-күнү, андан кийин күнүнө эки жолу 4 мг/кг жана таблетка түрүндө күнүнө эки жолу 300 мг дозалары бааланган. Балдар чоңдорго караганда айкын жекече өзгөрмөлүүлүгүн көрсөтүштү.

Балдарда жана чоңдордо препараттын фармакокинетикасы боюнча маалыматтарды салыштырууда 9 мг/кг каныккан дозасын кг/га колдонуудан кийин балдарда болжолдонгон жалпы экспозициясы (AUC_{τ}) 6 мг/кг каныккан дозасын башкаруу чоңдордогу инсульттан кийинки экспозицияга салыштырыла тургандыгы аныкталган. Балдарда суткасына эки жолу 4 жана 8 мг/кг дозасын кан тамыр ичине куюудан кийин болжолдонгон жыйынды экспозициясы, тиешелүүлүгүнө жараша суткасына эки жолу 3 жана 4 мг/кг дозада препаратты кан тамырга куюудан кийинки чоңдордогу менен салыштырууга болот. Балдарда суткасына эки жолу 9 мг/кг (максималдуу 350 мг) пероралдык тейлөө дозасынан кийин болжолдонгон жыйынды экспозициясы суткасына эки жолу 200 мг пероралдык дозадан кийинки чоңдордогу менен салыштырууга болот. Препаратты 8 мг/кг дозада кан тамырга куюуда вориконазолдун таасир деңгээли 9 мг/кг дозада пероралдык кабыл алууда болжол менен 2 эсеге көп болот.

Балдарга кан тамырга куюу үчүн сактоо дозасы чоңдорго караганда жогору, бул балдарда боордун салмагынын дене салмагынын жогорку катышына байланыштуу, препаратты жоюу жөндөмдүүлүгүнүн жогору болушуна байланыштуу. Бирок, мальабсорбциясы жана жашына салыштырмалуу өтө төмөн дене салмагы бар балдарда препараттын пероралдык биожеткиликтүүлүгү төмөндөшү мүмкүн. Мындай учурларда вориконазолду кан тамырга куюу сунушталат.

Өспүрүмдөрдүн көпчүлүгүндө вориконазолдун экспозициясынын деңгээли ошол эле дарылоо режими менен дарыланган чоңдордогу менен салыштырууга болот. Бирок, кээ бир дене салмагы аз өспүрүм бейтаптар чоңдорго караганда вориконазолдун таасири азыраак болгон. Бул бейтаптарда вориконазолдун метаболизми өспүрүмдөргө/чоңдорго караганда балдардыкына көбүрөөк окшош болушу ыктымал. Популяциянын фармакокинетикалык талдоосунун жыйынтыгы боюнча 12 жаштан 14 жашка чейинки, салмагы 50 жаштан аз өспүрүмдөр кг препараттын педиатриялык дозаларын кабыл алышы керек (4.2 бөлүмүн караңыз).

Башка өзгөчө топтор

Жынысы

Көп жолу пероралдык дозаны изилдөөдө дени сак жаш аялдарда C_{max} жана AUC_t жаш дени сак эркектерге (18-45 жаш) караганда, тиешелүүлүгүнө жараша 83% жана 113% жогору болгон. Ошол эле изилдөөдө дени сак улгайган эркектер менен дени сак улгайган аялдарда (≥ 65 жаш) C_{max} жана AUC_tда олуттуу айырмачылыктар болгон эмес.

Клиникалык изилдөө программасында катышуучулардын жынысына жараша дозаны тууралоо жүргүзүлгөн эмес. Аялдардагы жана эркектердеги препараттын коопсуздук профили жана плазмадагы концентрациясы окшош болгон. Ошентип, жынысына жараша препараттын дозасын тууралоо талап кылынбайт.

5.3. Клиникага чейинки коопсуздук маалыматтары

Вориконазолду көп жолу колдонуу менен токсикологиялык изилдөөлөр көрсөткөндөй, препарат боорго уулуу таасир берет. Гепатотоксиндүүлүктүн белгилери адамдарга дарылык дозаларда колдонулганда концентрацияга туура келген плазмадагы препараттын концентрацияларында байкалган, бул башка мите козу карынга каршы препараттарга да мүнөздүү. Келемиштерде, чычкандарда жана иттерде вориконазол да бөйрөк үстүндөгү бездерде минималдуу өзгөрүүлөрдү жараткан. Коопсуздуктун, генотоксиндин же канцерогендик потенциалдын стандарттык фармакологиялык изилдөөлөрүнүн натыйжасында адамдар үчүн эч кандай спецификалык коркунуч факторлору аныкталган эмес.

Препараттын репродуктивдүү функцияга тийгизген таасирин изилдөөдө вориконазол тератогендик (келемиштерде изилдөө) жана эмбриотоксиндүү (коёндордо изилдөө) потенциалынын бар экендигин көрсөткөн. Келемиштердин төрөткө чейинки жана кийинки өнүгүүсү боюнча изилдөөдө адамдардагы дарылык дозаларга караганда азыраак экспозицияда, вориконазол кош бойлуулуктун жана төрөттүн узактыгын көбөйтүп, анормалдуу төрөткө алып келген, андан кийин аялдардын өлүмү жана тукумдун перинаталдык жашоосу кыскарган. Төрөткө тийгизген таасири, кыязы, түргө тиешелүү механизмдер, анын ичинде эстрадиолдун деңгээлинин төмөндөшү менен шартталган жана башка азолдук мите козу карынга каршы каражаттар менен шайкеш келет. Вориконазол, адамдарда дарылык дозаларда байкалган экспозициялык деңгээлдерине шайкеш келип, эркек же ургаачы келемиштердин репродуктивдүү функциясына терс таасирин тийгизген эмес.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК КАСИЕТТЕРИ

6.1. Көмөкчү заттардын тизмеси

Лактоза моногидраты

Алдын ала желатинделген крахмал

Кроскармеллоза натрийи

Повидон К 30

Магний стеараты

Жука чел кабык менен капталган Опадрай® ак (OY - LS -28914)

Гипромеллоза

Титан диоксиди

Лактоза моногидраты

Трианетин

6.2. Дал келбестик

Колдонулбайт.

6.3. Жарактуулук мөөнөтү (жарактуулук мөөнөтү)

3 жыл.

6.4. Сактоодо өзгөчө алдын алуу чаралары

Препаратты 30 °C дан ашпаган аба табында сактаңыз.

6.5. Негизги таңгактын мүнөзү жана мазмуну

Поливинилхлоридден жана алюминий фольгадан жасалган блистерде 7 таблетка, 2 блистер кошумча баракча менен бирге биринчи ачылуучу көзөмөлү бар картон кутуга салынган.

6.6. Колдонулган дары препаратын же дары препаратын колдонуудан же аны менен иштөөдөн кийин алынган калдыктарды жок кылуу боюнча атайын сактык чаралары

Колдонулбаган бардык дары препараты же калдыктары жергиликтүү эрежелерге ылайык жокко чыгарылышы керек.

7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН ЭЭСИ

Пфайзер Инк.

Америка Кошмо Штаттары

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017

+1 (212) 733-2323

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Каттоо күбөлүгүнүн кармоочусунун өкүлү

Казакстан Республикасы

Казакстан Республикасында Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) компаниясынын филиалы

Дареги: 050000, Алматы ш., Медеуский району, Н.Назарбаев проспектиси, үй 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Электрондук дареги: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Россия Федерациясы (ошондой эле Кыргыз Республикасы үчүн)

ЖЧК «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300

Эл.дареги: Russia@pfizer.com

8. КАТТОО КУБӨЛҮГҮНҮН НОМЕРИ

ЛП-№001588-РГ-KG

9. БАШТАПКЫ КАТТОО КҮНҮ

02.12.2022

10. ТЕКСТИ КАЙРАДАН КАРАП ЧЫГУУ КҮНҮ

Вифенд дары препаратынын жалпы мүнөздөмөсү Евразиялык биримдикке мүчө-мамлекеттин ыйгарым укуктуу органынын расмий сайтында «Интернет» маалыматтык-коммуникациялык тармагында жана (же) Евразиялык экономикалык биримдигинин маалымат порталында жана «Интернет» байланыш тармагында <https://eec.eaeunion.org> жеткиликтүү.