

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бифлурин, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол

В 1 флаконе содержится 200 мг вориконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий 217,6 мг (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Ллиофилизат в виде пористой массы белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Бифлурин показан к применению у взрослых и детей от 2 до 18 лет.

- Инвазивный аспергиллез.
- Кандидемия у пациентов без нейтропении.
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*).
- Кандидоз пищевода.
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из группы высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациенты с рецидивом лейкоза).

- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Назначение препарата Бифлурин следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь, достигающую 96 % (см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение без коррекции дозы.

Таблица 1. Дозирование препарата Бифлурин

	Внутривенно	Внутрь	
		Пациенты с массой тела 40 кг и более	Пациенты с массой тела менее 40 кг
Насыщающая доза - все показания (первые 24 ч)	6 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)			
Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Инвазивный аспергиллез / инфекции, вызванные <i>Scedosporium</i> spp. и <i>Fusarium</i> spp. / другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидемия у пациентов без проявлений нейтропении	3-4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч
Кандидоз пищевода	Не установлено	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

Подбор дозы для внутривенного введения

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Бифлурин для внутривенного введения может быть увеличена до 4 мг/кг каждые 12 ч. Если пациент не переносит препарат в высокой дозе, ее снижают до 3 мг/кг каждые 12 ч.

Длительность лечения должна быть как можно короче в зависимости от клинического эффекта и результатов микологического исследования. Длительность лечения не должна превышать 180 дней.

Профилактика

Профилактическое применение препарата следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней можно только в случае продолжения иммуносупрессивной терапии или развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Безопасность и эффективность вориконазола при применении более 180 дней в клинических исследованиях надлежащим образом не изучались.

Режим дозирования с целью профилактики такой же, как и с целью лечения в соответствующих возрастных группах.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам вориконазол следует назначать внутрь за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза внутривенного введения превышает потенциальный риск. В подобных ситуациях необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и в случае его повышения следует обсудить возможность перехода на прием вориконазола внутрь. Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин. 4-часовой сеанс гемодиализа не приводит к удалению

значительной части дозы вориконазола и не требует ее коррекции. Бетадекса сульфобутилат натрия выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

При остром повреждении печени, проявляющемся повышением активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), коррекция дозы не требуется, но рекомендуется продолжать контроль показателей функции печени. Пациентам с легкими или среднетяжелыми и нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) вориконазол следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Дети

Дети в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более и в возрасте от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела

Режим дозирования соответствует режиму дозированию у взрослых.

Режим дозирования вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет и в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг

Таблица 2.

	Внутривенно	Внутрь
Насыщающая доза (первые 24 ч)	9 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется
Поддерживающая доза (после первых 24 ч)	8 мг/кг 2 раза в сутки	9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки)

Терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения препарата, а возможность перорального приема вориконазола следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует принимать во внимание, что воздействие препарата при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг. Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось.

Дети от 0 до 2 лет

Эффективность и безопасность препарата Бифлурин у детей в возрасте от 0 до 2 лет не установлены.

Коррекция дозы

При неадекватном клиническом ответе пациента доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг). Если ребенок не переносит терапию в назначенной дозе, ее следует снизить с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально применяли максимальную пероральную дозу 350 мг).

Способ применения

Внутривенно инфузионно. Препарат Бифлурин не рекомендуется вводить в виде болюсных инъекций (струйно). Скорость инфузии не должна превышать 3 мг/кг/ч в течение 1-3 ч.

Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемия, гипомagneмия и гипокальцемиа (см. раздел 4.8).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и редким случаям возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (фенобарбитал), поскольку эти лекарственные средства могут значительно снизить концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с рифабутином, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Одновременное применение с эфавирензом в дозах 400 мг и выше 1 раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах), поскольку эфавиренз в этих дозах значительно

снижает концентрацию вориконазола в плазме крови. Вориконазол также значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови (см. раздел 4.5)

- Одновременное применение с ритонавиром в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), поскольку ритонавир значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови в этой дозе (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющихся субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с сиролимусом, поскольку вориконазол может значительно увеличить плазменные концентрации сиролимуса (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение со зверобоем продырявленным (индуктор цитохрома P₄₅₀ и Р-гликопротеина) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с налоксеголом, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола, что может вызвать симптомы опиоидной абстиненции (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с толваптаном, так как вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации толваптана (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с венетоклаксом в начале применения венетоклакса и во время фазы титрования дозы препарата, так как вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации венетоклакса и риск развития синдрома лизиса опухоли (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с луразидоном, так как это может привести к значительному усилению воздействия луразидона и возможности развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Детский возраст до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Повышенная чувствительность к другим препаратам - производным азолов.

Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек.

Вориконазол следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия,

в особенности с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, наличие симптоматической аритмии, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. ниже).

Также следует соблюдать осторожность при применении препарата Бифлурин у пациентов с электролитными нарушениями, такими как: гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия.

Взятие материала для посева и других лабораторных исследований (серология, гистопатология) с целью выделения и идентификации возбудителей следует производить до начала лечения. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

К видам, наиболее часто вызывающим инфекции у человека, относятся *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, при этом для всех них минимальная подавляющая концентрация (МПК) вориконазола обычно составляет менее 1 мг/мл.

Однако *in vitro* активность вориконазола против грибов разных видов *Candida* не одинакова. В частности, МПК вориконазола для устойчивых к флуконазолу изолятов *C. glabrata* пропорционально выше, чем МПК для изолятов, чувствительных к флуконазолу. В связи с ним, грибки рода *Candida* следует во всех возможных случаях идентифицировать до уровня вида. При возможности определения чувствительности грибов к противогрибковым препаратам, полученные значения МПК следует интерпретировать с использованием пороговых критериев.

Выделены клинические штаммы микроорганизмов, обладающие пониженной чувствительностью к вориконазолу. Однако повышенные минимальные подавляющие концентрации (МПК) не всегда позволяют предсказать клиническую неэффективность: известны случаи, когда вориконазол был эффективен у пациентов, инфицированных микроорганизмами, устойчивыми к другим азолам. Оценить корреляцию между активностью вориконазола в условиях *in vitro* и клиническими результатами лечения трудно, учитывая сложность пациентов, которых включали в клинические исследования.

Пограничные концентрации вориконазола, позволяющие оценивать чувствительность к этому препарату, не установлены.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение вориконазола связано с удлинением интервала QT на электрокардиограмме, что сопровождается редкими случаями мерцания/трепетания желудочков у тяжелобольных пациентов с множественными факторами риска, такими как кардиотоксическая

химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и сопутствующая терапия, которые могли способствовать развитию данного осложнения.

Препарат Бифлурин следует с осторожностью применять у пациентов со следующими потенциально проаритмическими состояниями:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- кардиомиопатия, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью;
- синусовая брадикардия;
- существующие аритмии с клиническими проявлениями;
- одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел 4.5).

Электролитные нарушения, например, гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию, при необходимости, следует контролировать и устранять до начала и во время терапии препаратом Бифлурин.

При исследовании на здоровых добровольцах влияния вориконазола на интервал QT на ЭКГ при применении однократных доз, превышающих обычную дневную дозу не более, чем в 4 раза, было установлено, что ни у одного из испытуемых не наблюдалось повышения интервала QT на 60 или более мсек от нормы. Также ни у одного из испытуемых не наблюдалось превышения интервала выше клинически значимого порога в 500 мсек.

Гепатотоксичность

Частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, получающих вориконазол, составляет 13,4 %. В большинстве случаев показатели функции печени нормализуются как при продолжении лечения без изменения дозы или после ее коррекции, так и после прекращения терапии. При применении вориконазола нечасто наблюдались случаи тяжелой гепатотоксичности (желтуха, гепатит и печеночно-клеточная недостаточность, приводящая к смерти) у пациентов с серьезными основными заболеваниями.

Нежелательные явления со стороны печени наблюдаются, в основном, у пациентов с серьезными заболеваниями, главным образом, злокачественными опухолями крови. У пациентов без каких-либо факторов риска наблюдаются преходящие реакции со стороны печени, включая гепатит и желтуху. Нарушения функции печени обычно обратимы и проходят после прекращения лечения.

Мониторинг функции печени

Во время лечения вориконазолом рекомендуется постоянно контролировать функцию печени как у детей, так и у взрослых. Клиническое ведение таких пациентов должно включать лабораторную оценку функции печени (в частности, определение активности

АСТ и АЛТ) в начале лечения вориконазолом и не реже одного раза в неделю в течение первого месяца терапии. В случае продолжения лечения при отсутствии изменений со стороны биохимических показателей функции печени частота лабораторного обследования может быть уменьшена до одного раза в месяц. При выраженном повышении биохимических показателей функции печени вориконазол следует отменить, если только соотношение пользы и риска терапии согласно медицинской оценке не оправдывает ее дальнейшее применение.

Зрительные нарушения

При лечении вориконазолом примерно у 21 % пациентов наблюдается нарушение зрительного восприятия: затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия. Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они самопроизвольно исчезают в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения обычно легко выражены, редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо отдаленным последствиям.

Механизм развития зрительных нарушений неизвестен. Установлено, что вориконазол снижает амплитуду волн на электроретинограмме (ЭРГ) у здоровых добровольцев. Данные изменения ЭРГ не нарастали при продолжении лечения в течение 29 дней и полностью исчезали после отмены вориконазола.

Длительная терапия вориконазолом (в среднем в течение 169 дней) у пациентов с паракокцидиозом не оказывала клинически значимого эффекта на зрительную функцию, что подтвердили результаты тестов на остроту зрения, зрительных полей, цветовосприятия и контрастной чувствительности.

По данным пострегистрационных исследований сообщается о развитии случаев зрительных нарушений, сохраняющихся продолжительное время, в частности, возникновение «пелены» перед глазами, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва. Следует отметить, что данные нарушения развиваются чаще всего у тяжелобольных пациентов и/или получающих сопутствующую терапию, которая может вызывать подобные нежелательные явления.

Нежелательные явления со стороны почек

У тяжелобольных пациентов, получающих вориконазол, отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, что, вероятно, было связано с терапией основного или сопутствующих заболеваний нефротоксичными лекарственными средствами.

Мониторинг функции почек

Пациентов следует наблюдать с целью выявления признаков нарушения функции почек.

Для этого необходимо проводить лабораторные исследования, в частности, определять концентрацию креатинина в сыворотке крови (см. раздел 4.2).

Мониторинг функции поджелудочной железы

Взрослые и дети, имеющие факторы риска развития острого панкреатита (недавняя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) должны пройти обследование (определение активности амилазы и липазы в сыворотке крови) для решения вопроса о терапии вориконазолом.

Нежелательные явления со стороны кожи

При терапии вориконазолом часто развиваются кожные реакции, в основном, у пациентов с серьезными основными заболеваниями, одновременно принимающих другие лекарственные средства. В большинстве случаев отмечалась легко или умеренно выраженная кожная сыпь.

Во время лечения вориконазолом у пациентов наблюдались случаи тяжелых нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или смертельными (см. раздел 4.8).

Если у пациента развиваются тяжелые нежелательные кожные реакции, то вориконазол следует отменить.

Так как во время терапии вориконазолом возможно развитие фотосенсибилизации, то во время лечения пациентам (в том числе и детям) рекомендуется избегать воздействия прямых солнечных лучей и принимать защитные меры, такие как ношение одежды и применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Нежелательные явления со стороны надпочечников

Обратимые случаи надпочечниковой недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получающих азолы, включая вориконазол. Сообщалось о случаях недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих азолы одновременно с кортикостероидами или без них.

У пациентов, получающих азолы без кортикостероидов, развитие недостаточности коры надпочечников связано с прямым ингибированием синтеза стероидов азолами.

У пациентов, принимающих кортикостероиды, ингибирование их метаболизма изоферментом CYP3A4, связанное с вориконазолом, может привести к избыточной выработке кортикостероидов и подавлению функции коры надпочечников (см. раздел 4.5).

Синдром Кушинга с и без последующего развития недостаточности коры надпочечников также отмечался у пациентов, получающих вориконазол одновременно с кортикостероидами.

Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая ингаляционные кортикостероиды, например, будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о том, что необходимо обращаться за немедленной медицинской помощью, если у них появляются признаки и симптомы синдрома Кушинга или недостаточности коры надпочечников.

Длительное лечение

У пациентов с кожными реакциями фоточувствительности и дополнительными факторами риска сообщается о развитии плоскоклеточного рака кожи и меланомы на фоне продолжительной терапии. При возникновении у пациента фототоксических реакций он должен быть проконсультирован соответствующими специалистами и направлен к дерматологу. Следует рассмотреть возможность отмены вориконазола. При продолжении терапии вориконазолом, несмотря на возникновение фототоксических поражений кожи, пациент должен регулярно проходить дерматологическое обследование с целью раннего выявления и лечения предраковых заболеваний кожи. Если у пациента развиваются поражения кожи, связанные с предраковыми заболеваниями кожи, плоскоклеточным раком кожи или меланомой, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии вориконазолом.

Неинфекционный периостит

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

Наркотические анальгетики короткого действия (субстраты изофермента CYP3A4)

Поскольку период полувыведения алфентанила при его одновременном применении с вориконазолом увеличивается в 4 раза, необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, включая более продолжительный мониторинг функции дыхания.

Наркотические анальгетики длительного действия (субстраты изофермента (CYP3A4)

Следует предусмотреть возможность снижения дозы оксикодона и других наркотических анальгетиков продолжительного действия, которые метаболизируются изоферментом

СYP3A4 (гидрокодон) при одновременном применении с вориконазолом. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5).

Фенитоин (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀ и субстрат изофермента CYP2C9)

При одновременном применении фенитоина и вориконазола рекомендуется осуществлять постоянный контроль концентрации фенитоина. По возможности следует избегать одновременного применения вориконазола и фенитоина за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, индуктор цитохрома P₄₅₀, ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

В случае одновременного применения вориконазола и эфавиренза дозу вориконазола следует увеличить до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть снижена до 300 мг каждые 24 ч (см. раздел 4.5).

Глаздегиб (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT (см. раздел 4.5). Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.

Рифабутин

Одновременное применение вориконазола и рифабутина противопоказано, так как рифабутин значительно снижает концентрацию вориконазола в плазме крови.

Ритонавир (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀, ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4)

Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения (см. разделы 4.3 и 4.5).

Эверолимус (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина)

Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса в плазме крови. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по коррекции режима дозирования.

Метадон (субстрат изофермента CYP3A4)

Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. При одновременном применении вориконазола и метадона необходимо внимательно следить за проявлением нежелательных

и токсических эффектов. При необходимости доза метадона может быть снижена (см. раздел 4.5).

Флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению C_{max} и AUC_T вориконазола. Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом вориконазола.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

Каждый флакон препарата содержит 217,6 мг натрия, это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов, которые придерживаются диеты с ограничением поступления натрия.

Реакции, связанные с введением

При внутривенном введении вориконазола наблюдаются связанные с инфузией реакции, в частности, «приливы» крови к коже лица и тошнота. Если эти симптомы выражены, то следует обсудить целесообразность прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Дети

Эффективность и безопасность применения вориконазола у детей в возрасте до 2 лет не изучались. Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 2 лет и старше при постоянном контроле функции печени. У детей чаще отмечается повышение активности ферментов печени. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей в возрасте от 2 до 12 лет может быть снижена за счет нарушения всасывания или за счет пониженной массы тела. В таких случаях показано внутривенное введение вориконазола.

Частота фототоксических реакций у детей выше. В связи с тем, что фототоксические поражения могут перерождаться в плоскоклеточную карциному (ПМК), у детей необходимо применять строгие меры по защите кожи от ультрафиолетового излучения. Детям с признаками фотостарения кожи, например, лентиго или веснушки, рекомендуется избегать солнца и обследоваться у дерматолога даже после прекращения лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P₄₅₀ (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4) могут вызвать, соответственно, повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P₄₅₀ – CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, – и может повышать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P₄₅₀ (CYP 450), в частности, для веществ, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, так как вориконазол является сильным ингибитором CYP3A4, хотя увеличение AUC зависит от субстрата (см. Таблицу 3).

Таблица 3.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует высокая вероятность, что повышенные концентрации данных лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт».	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенobarбитал, мефobarбитал) [мощные индукторы цитохрома P ₄₅₀]	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы)		

[индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4] Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки* Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки*	С_{max} эфавиренза ↑ 38 % AUC_т эфавиренза ↑ 44 % С_{max} вориконазола ↓ 61 % AUC_т вориконазола ↓ 77 % В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: С_{max} эфавиренза ↔ AUC_т эфавиренза ↑ 17 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: С_{max} вориконазола ↑ 23 % AUC_т вориконазола ↓ 7 %	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки противопоказано (см. раздел 4.3). Одновременное применение возможно, если поддерживающая доза вориконазола будет повышена до 400 мг два раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг один раз в сутки. При отмене терапии вориконазолом начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.
Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие вориконазола с алкалоидами спорыньи (эрготамином и дигидроэрготамином) не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций данных препаратов в плазме	Противопоказано (см. раздел 4.3)

	крови и приводить к эрготизму.	
Луразидон <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие вориконазола с луразидоном не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие вориконазола с налоксеголом не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i> 300 мг один раз в сутки 300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки) *	С _{max} вориконазола ↓ 69 % AUC _t вориконазола ↓ 78 % С _{max} рифабутина ↑ 195 % AUC _t рифабутина ↑ 331 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: С _{max} вориконазола ↑ 104 % AUC _t вориконазола ↑ 87 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i>	С _{max} вориконазола ↓ 93 % AUC _t вориконазола ↓ 96 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Ритонавир (ингибитор протеаз) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i> Высокие дозы (400 мг два раза в сутки) Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	Одновременное $C_{\max}$ и AUC_т ритонавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↓ 66 % AUC_т вориконазола ↓ 82 % $C_{\max}$ ритонавира ↓ 25 % AUC_т ритонавира ↓ 13 % $C_{\max}$ вориконазола ↓ 24 % AUC_т вориконазола ↓ 39 %	применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3) Применять одновременно вориконазол и ритонавир в низких дозах (100 мг 2 раза в сутки) следует лишь в том случае, если ожидаемая польза от приема вориконазола значительно превышает риск от их совместного применения.
Зверобой продырявленный <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀ и P- гликопротеина]</i> 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно данным независимого исследования: AUC_{0-∞} вориконазола ↓ 59%	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Толваптан <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана	Противопоказано (см. раздел 4.3)

Венетоклакс [субстрат CYP3A4]	Взаимодействие извучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций венетоклакса	Одновременное применение вориконазола и венетоклакса противопоказано в начале терапии венетоклаксом и во время титрования дозы венетоклакса (см. раздел 4.3). Требуется снижение дозы венетоклакса в фазе постоянной суточной дозы в соответствии с инструкциями по применению препарата; рекомендуется тщательный контроль на предмет обнаружения признаков токсичности.
Флуконазол (200 мг один раз в сутки) [ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]	$C_{\max}$ вориконазола $\uparrow$ 57 % AUC_{τ} вориконазола $\uparrow$ 79 % Изменения $C_{\max}$ и AUC_{τ} флуконазола не установлены	Подходящий режим коррекции дозы и/или частоты приема вориконазола и флуконазола не установлен. В том случае, если вориконазол применяется после флуконазола, рекомендуется проводить тщательный контроль нежелательных реакций, связанных с приемом

		вориконазола.
Фенитоин [субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P₄₅₀] 300 мг один раз в сутки	C_{max} вориконазола ↓ 49 % AUC_т вориконазола ↓ 69 %	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.
300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки)*	C_{max} фенитоина ↑ 67 % AUC_т фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки. C_{max} вориконазола ↑ 34 % AUC_т вориконазола ↑ 39 %	Одновременное применение возможно только в случае, если поддерживающая доза вориконазола будет увеличена до 5 мг/кг внутривенно или с 200 мг до 400 мг внутрь два раза в сутки (у пациентов с массой

		тела менее 40 кг со 100 мг до 200 мг внутрь два раза в сутки).
Летермовир [индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP2C19]	$C_{\max}$ вориконазола ↓ 39 % AUC_{0-12} вориконазола ↓ 44 % C_{12} вориконазола ↓ 51%	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и летермовира, необходимо контролировать состояние пациента на предмет снижения эффективности вориконазола
Глаздегиб [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что одновременное применение вориконазола повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется часто проводить мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы [субстраты изофермента CYP3A4] (например, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол повышает плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы.

Антикоагулянты	Увеличение максимального	Если пациентам,
Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) [субстрат изофермента CYP2C9] Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол [субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]	протромбинового времени было приблизительно в два раза. Предполагается, что вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени	получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.
Ивакафтор [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может повышать плазменные концентрации ивакафтора, что может приводить к повышению риска развития побочных реакций.	Рекомендуется снижение дозы ивакафтора.
Эзопиклон [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако ожидается, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона.	Рекомендуется снижение дозы эзопиклона
Бензодиазепины [субстраты изофермента CYP3A4] Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза) Мидазолам (7,5 мг однократная доза внутрь)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ мидазолама ↑ в 3,6-раза Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8-раза	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.

Другие бензодиазепины (например, триазолам, алпразолам)	AUC_{0→∞} мидозалама ↑ в 10,3- раза Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций других бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.	
Иммуносупрессанты <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> <i>Сиролимус (2 мг однократно)</i> Эверолимус <i>[также субстрат P-gp]</i> Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии)	Согласно данным независимого исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз AUC_{0→∞} сиролимуса ↑ в 11 раз Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса. C_{max} циклоспорина ↑ 13 %	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противо- показано (см. раздел 4.3). Одновременное применение вориконазола и эверолимуса не рекомендуется, поскольку ожидается, что вориконазол может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса (см. раздел 4.4).

Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	AUC _т циклоспорина ↑ 70 %	При назначении вориконазола пациентам, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.
	C _{max} такролимуса ↑ 117 % AUC _т такролимуса ↑ 221 %	При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови.

		Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.
Длительно действующие опиаты [субстраты изофермента CYP3A4] Оксидон (10 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования: $C_{\max}$ оксидона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксидона ↑ в 3,6 раз	Следует оценить возможность снижения дозы оксидона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль состояния пациента с короткими интервалами на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.
Метадон (32-100 мг один раз в сутки) [субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ 31 % $AUC_{\text{т}}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 %	Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов,

	$C_{\max}$ S-метадона ↑ 65 % AUC_τ S-метадона ↑ 103 %	включая удлинение интервала QT. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе удлинение интервала QT), связанных с метадоном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [субстраты изофермента CYP2C9] Ибупрофен (400 мг однократно) Диклофенак (50 мг однократно)	$C_{\max}$ S-ибупрофена ↑ 20 % AUC_{0-∞} S-ибупрофена ↑ 100 % $C_{\max}$ диклофенака ↑ 114 % AUC_{0-∞} диклофенака ↑ 78 %	Пациентов следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозы НПВП.
Омепразол (40 мг один раз в сутки) * [ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]	$C_{\max}$ омепразола ↑ 116 % AUC_τ омепразола ↑ 280 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ 15 % AUC_τ вориконазола ↑ 41 % Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению	Коррекция дозы вориконазола не требуется. При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется

	плазменных концентраций	снижение дозы
	этих лекарственных средств.	омепразола в два раза.
Пероральные контрацептивы * [субстраты изофермента CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19] Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки)	C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36 % $AUC_{0-\infty}$ этинилэстрадиола ↑ 61 % C_{max} норэтистерона ↑ 15 % $AUC_{0-\infty}$ норэтистерона ↑ 53 % C_{max} вориконазола ↑ 14 % $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↑ 46 %	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.
Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента CYP3A4] Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона) Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)	Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ алфентанила ↑ в 6 раз Согласно данным независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ фентанила ↑ в 1,34 раза	Следует оценить возможность снижения дозы алфентанила, фентанила и других наркотических анальгетиков короткого действия, имеющих схожую с алфентанилом химическую структуру и метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, суфентанила). Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для предотвращения угнетения функции дыхания или других побочных эффектов, связанных с приемом наркотических анальгетиков короткого

		действия, и при необходимости их доза должна быть снижена.
Статины (например, ловастатин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 и может приводить к рабдомиолизу.	Если невозможно избежать одновременного применения вориконазола и статинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, следует оценить возможность снижения дозы статина.
Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид, глипизид, глибенкламид) <i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.
Алкалоиды барвинка (например, винкристин и винбластин) <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуются оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир и нелфинавир) * <i>[ингибиторы и субстраты]</i>	Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ:	Рекомендуются тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений

изофермента CYP3A4]	саквинавира, ампренавира и лекарственной нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин, невирапин) * [ингибиторы или индукторы цитохрома P ₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]	Исследования <i>in vitro</i> показали, что метаболизм вориконазола может угнетаться под действием ННИОТ, а вориконазол в свою очередь может угнетать метаболизм ННИОТ. На основании полученных результатов исследования эффекта эфавиренза на вориконазол можно предположить, что ННИОТ могут усиливать метаболизм вориконазола.	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуются коррекция дозы препаратов.
Третиноин [субстрат изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать концентрации третиноина и повышать риск развития побочных реакций (идиопатической внутричерепной гипертензии, гиперкальциемии).	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.
Циметидин (400 мг два раза в сутки)	C _{max} вориконазола ↑ 18 % AUC _т вориконазола ↑ 23 %	Коррекция дозы не требуется

<i>[неспецифически ингибирует цитохром P₄₅₀ и повышает уровень pH желудочного сока]</i>		
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) <i>[субстрат P-гликопротеина]</i>	$C_{\max}$ дигоксина ↔ AUC_t дигоксина ↔	Коррекция дозы не требуется
Индинавир (800 мг три раза в сутки) <i>[ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ индинавира ↔ AUC_t индинавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↔ AUC_t вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) <i>[ингибитор изофермента CYP3A4]</i> Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	$C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ $C_{\max}$ и AUC_t вориконазола ↔ Влияние вориконазола на метаболизм эритромицина или азитромицина неизвестно	Коррекция дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) <i>[субстрат уридин-5' - дифосфат-глюкуронилтрансферазы]</i>	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекция дозы не требуется
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	$C_{\max}$ преднизолона ↑ 11 % $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ преднизолона ↑ 34 %	Коррекция дозы не требуется. Пациенты, получающие длительное лечение вориконазолом и кортикостероидами (включая

		ингаляционные кортикостероиды, например будесонид), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушения функции коры надпочечников как во время лечения, так и после прекращения применения вориконазола (см. раздел 4.4).
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) <i>[повышает pH желудочного сока]</i>	C_{max} и AUC _t вориконазола ↔	Коррекция дозы не требуется

Фармакокинетический параметр, основанный на 90 % доверительном интервале среднего геометрического значения, находится внутри (↔), выше (↑) или ниже (↓) интервала 80 % - 125 %.

* Взаимное воздействие.

AUC_t, AUC_t, AUC_{0-∞} - площадь под кривой «концентрация-время» в период дозирования, от момента введения препарата до видимой концентрации в плазме крови, от момента введения препарата до бесконечности, соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека не известен.

Препарата Бифлуриин не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Женщины репродуктивного возраста при применении препарата Бифлуриин, должны использовать надежные методы контрацепции.

Лактация

Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На период лечения препаратом Бифлурин грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Бифлурин может вызвать преходящие и обратимые нарушения зрения, включая возникновение «пелены» перед глазами, нарушение/усиление зрительного восприятия и/или фотофобию. При наличии таких симптомов пациенты должны избегать выполнения потенциально опасных действий, в частности, управления транспортными средствами или использования сложной техники. При приеме препарата Бифлурин пациенты не должны водить автомобиль по ночам.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о безопасности вориконазола основаны на результатах исследования более чем 2000 человек (1655 пациентов, применяющих вориконазол в лечебных целях и 279 с профилактической целью), представленных гетерогенной популяцией (пациенты со злокачественными новообразованиями крови, ВИЧ-инфицированные пациенты с кандидозом пищевода и рефрактерными грибковыми инфекциями, пациенты без нейтропении с кандидемией или аспергиллезом, а также здоровые добровольцы).

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания.

Нежелательные реакции обычно были легко или умеренно выражены. Клинически значимой зависимости безопасности вориконазола от возраста, расы или пола не выявлено.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Таблица 4. Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Синусит, гастроэнтерит, гингивит
	Нечасто	Псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Частота неизвестна	Плоскоклеточный рак кожи
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Агранулоцитоз (включая фебрильную нейтропению и нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия
	Нечасто	Депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Аллергические реакции
	Редко	Анафилактоидные реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	Нечасто	Недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз
	Редко	Гипертиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Периферические отеки
	Часто	Гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях)
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Галлюцинации, депрессия, тревога, бессонница, ажитация, спутанность сознания
	Очень часто	Головная боль

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм
	Нечасто	Отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидные расстройства, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия)
	Редко	Печеночная энцефалопатия, синдром Гиенна-Барре
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Очень часто	Нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, светобоязнь, цветовая слепота, цианопсия, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, ночная слепота, осциллопсия, фотопсия, мерцательная скотома, снижение остроты зрения, зрительная яркость, дефект полей зрения, плавающие помутнения стекловидного тела и ксантопсия)
	Часто	Кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза
	Нечасто	Неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, окулогирный криз, склерит, диплопия, блефарит
	Редко	Атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы
<i>Нарушения со стороны органа слуха</i>	Нечасто	Вертиго, гипоакузия, шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия
	Нечасто	Фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия
	Редко	Аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии

<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Артериальная гипотензия, флебит,
	Нечасто	Тромбофлебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Угнетение дыхания
	Часто	Отек легких, острый респираторный дистресс-синдром
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе
	Часто	Хейлит, диспепсия, запор
	Нечасто	Дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	Отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия)
	Часто	Желтуха, холестатическая желтуха, гепатит
	Нечасто	Холецистит, холелитиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь
	Часто	Экфолиативный дерматит, алопеция, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, эритема
	Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиморфная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь
	Редко	Псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема

	Частота неизвестна	Кожная форма системной красной волчанки, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Артрит
	Частота неизвестна	Периостит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Острая почечная недостаточность, гематурия;
	Нечасто	Некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Лихорадка
	Часто	Озноб, астения, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, отек лица (включая периорбитальный отек, отек губ и отек рта)
	Нечасто	Реакция/воспаление на месте инъекции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение концентрации креатинина в крови
	Нечасто	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови

Дети

Было установлено, что нежелательные эффекты вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщить о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата Бифлурин через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Известно о трёх случаях случайной передозировки вориконазолом. Все упомянутые случаи произошли у детей, которым внутривенно была введена доза вориконазола, в пять раз превышающая рекомендованную. Имеется сообщение о единичном случае фотофобии, продолжительностью 10 минут.

Лечение

Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин, бетадекса сульфобутилата натрия - с клиренсом 55 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола и бетадекса сульфобутилата натрия из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14 α -стерола, опосредованного грибковым цитохромом Р₄₅₀ - ключевого этапа биосинтеза эргостерола. Накопление 14 α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в

отношении изоферментов цитохрома P₄₅₀ грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P₄₅₀ млекопитающих.

Положительной связи между средними, максимальными и минимальными значениями концентрации вориконазола в плазме крови и эффективностью препарата в терапевтических исследованиях не выявлено, и эта взаимосвязь в профилактических исследованиях не изучалась.

Фармакодинамический и фармакокинетический анализ данных клинических исследований выявил положительную связь между концентрацией вориконазола в плазме крови и отклонением от нормы биохимических показателей функции печени, а также зрительными нарушениями.

In vitro вориконазол обладает широким спектром противогрибковой активности и активен в отношении *Candida spp.* (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), и обладает фунгицидным эффектом в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus spp.* а также патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium spp.* или *Fusarium spp.*, которые ограничено чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Клиническая эффективность (с частичным или полным ответом) была продемонстрирована при инфекциях, вызванных *Aspergillus spp.*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, включая штаммы *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, а также в отношении ограниченного числа штаммов *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, включая *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium spp.*

Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол (иногда с частичным или полным ответом), включали в себя отдельные случаи инфекций, вызванных *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, включая *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon spp.*, включая *T. beigelii*.

Продemonстрирована активность вориконазола *in vitro* в отношении клинических штаммов *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*. Рост большинства штаммов подавлялся при концентрациях вориконазола от 0,05 до 2 мкг/мл.

Выявлена также активность вориконазола *in vitro* в отношении *Curvularia spp.* и *Sporothrix spp.*, однако клиническое значение данного эффекта неизвестно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая характеристика

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_T). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению AUC в среднем в 2,5 раза. Воздействие вориконазола при приеме внутрь поддерживающей дозы 200 мг (или 100 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) соответствует воздействию вориконазола при применении внутривенно в дозе 3 мг/кг. При приеме внутрь поддерживающей дозы 300 мг (или 150 мг для пациентов с массой тела менее 40 кг) воздействие соответствует воздействию вориконазола при внутривенном применении в дозе 4 мг/кг.

При внутривенном введении или приеме насыщающих доз вориконазола равновесная концентрация достигается в течение первых 24 ч. Если препарат назначают 2 раза в сутки в средних (но не в насыщающих) дозах, то происходит кумуляция вориконазола, а равновесные концентрации достигаются к 6-му дню у большинства пациентов.

Абсорбция

Вориконазол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь: максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 ч после приема. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь составляет 96 %. При повторном приеме с пищей с большим содержанием жиров C_{max} и AUC снижаются на 34 % и 24 %, соответственно. Всасывание вориконазола не зависит от pH желудочного сока.

Распределение

Средний объем распределения вориконазола в равновесном состоянии составляет около 4,6 л/кг, что указывает на активное распределение вориконазола в ткани. Связывание с белками плазмы крови составляет 58 %.

Вориконазол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и определяется в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20 % представителей

азиатского происхождения и у 3-5 % представителей европеоидной и негроидной рас.

Установлено, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC_{τ} вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с высоким метаболизмом AUC_{τ} вориконазола в среднем в 2 раза выше, чем у гомозиготных.

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

Элиминация

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизмененном виде почками выводится менее 2 % от введенной дозы препарата.

После многократного приема внутрь или внутривенного введения в моче обнаруживается около 83 % и 80 % дозы вориконазола, соответственно. Большая часть (> 94 %) общей дозы выводится в течение первых 96 ч после приема внутрь и внутривенного введения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) вориконазола зависит от дозы и составляет примерно 6 ч при приеме препарата внутрь в дозе 200 мг. В связи с нелинейностью фармакокинетики величина $T_{1/2}$ не позволяет предсказать кумуляцию или выведение вориконазола.

Фармакокинетика в особых группах

Пол

При многократном приеме вориконазола внутрь $C_{\max}$ и AUC_{τ} у здоровых молодых женщин были на 83 % и 113 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий $C_{\max}$ и AUC_{τ} у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 100% и 91% выше, чем у мужчин после приема вориконазола в виде таблеток или суспензии, соответственно. Необходимости в коррекции дозы вориконазола в зависимости от пола нет. Концентрации в плазме крови у мужчин и женщин сходны.

Возраст

При многократном приеме вориконазола внутрь $C_{\max}$ и AUC_{τ} у здоровых пожилых мужчин (≥ 65 лет) на 61 % и 86 % соответственно выше, чем у здоровых молодых мужчин (18-45 лет). Значимых различий $C_{\max}$ и AUC_{τ} у здоровых молодых женщин (18-45 лет) и здоровых пожилых женщин (≥ 65 лет) нет. Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается.

Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Почечная недостаточность

Связывание с белками плазмы сходно у пациентов с различной степенью почечной недостаточности. У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (концентрация креатинина в плазме крови ≥ 220 мкмоль/л или 2,5 мг/дл) наблюдается кумуляция вспомогательного вещества - бетадекса сульфобутилата натрия, входящего в состав лиофилизата для приготовления раствора для инфузий.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет.

Дети

У детей отмечается большая внутрииндивидуальная вариабельность, чем у взрослых. Сравнение детской и взрослой популяции показало, что предполагаемая AUC_T у детей после введения насыщающей дозы 9 мг/кг была сравнима с таковой у взрослых после введения насыщающей дозы 6 мг/кг. Предполагаемая общая концентрация у детей после введения поддерживающей дозы 4 мг/кг и 8 мг/кг два раза в сутки была также сравнима с таковой у взрослых после введения поддерживающей дозы 3 мг/кг и 4 мг/кг два раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в дозе 8 мг/кг в два раза выше, чем при приеме внутрь в дозе 9 мг/кг. Биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей может ограничиваться нарушением всасывания и достаточно низкой массой тела в этом возрасте, и в этом случае может быть показано внутривенное введение.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой элиминации вориконазола у детей по сравнению со взрослыми в связи с большим соотношением массы печени и массы тела. У большинства подростков концентрация вориконазола в плазме крови соответствует этому показателю у взрослых пациентов. Тем не менее, отмечались меньшие значения концентрации вориконазола в плазме крови у некоторых подростков с низкой массой тела по сравнению со взрослыми и были ближе к значениям того же показателя у детей.

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, подростки в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг должны получать дозу вориконазола, рекомендованную для приема у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натриевая соль сульфобутилового эфира бетациклодекстрина (SBECD)

6.2. Несовместимость

Вориконазол несовместим с 4,2 % раствором натрия гидрокарбоната, поэтому его не рекомендуется использовать в качестве растворителя. Совместимость с другими концентрациями натрия гидрокарбоната неизвестна.

Препарат Бифлурин нельзя вводить одновременно с препаратами крови или растворами электролитов высокой концентрации, даже если для инфузий используются отдельные катетеры.

Инфузию препарата Бифлурин не следует проводить через один катетер или канюлю с другими лекарственными средствами, включая препараты для парентерального питания (Аминофузин 10% Плюс). Однако препарат может вводиться одновременно с полным парентеральным питанием и с растворами электролитов невысокой концентрации через отдельные катетеры или отдельный вход многоканального катетера.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

3 года.

Восстановленный раствор (концентрат) можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C в том случае, если он был приготовлен в контролируемых асептических условиях. Готовый к применению раствор (0,5 – 5 мг/мл) можно хранить не более 3 часов при температуре 20 ± 2 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °C.

Хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг вориконазола во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, вместимостью 20 мл, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой. На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона для потребительской тары или картона хром-эрзац, или аналогичного качества.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Бифлурин выпускается во флаконах для однократного применения. Содержимое флакона восстанавливают, растворяя в 19 мл воды для инъекций, и получают 20 мл прозрачного концентрата, содержащего вориконазол в концентрации 10 мг/мл. Если растворитель не поступает во флакон под действием вакуума, то флакон использовать нельзя. Перед применением необходимый объем концентрата (см. Таблицу 5) прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. Таблицу 5) и получают раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл.

Таблица 5. Необходимые объемы концентрата препарата Бифлурин 10 мг/мл

Масса тела (кг)	Объемы концентрата препарата Бифлурин (10 мг/мл) ~ необходимые для приготовления:				
	Доза 3 мг/кг (число флаконов)	Доза 4 мг/кг (число флаконов)	Доза 6 мг/кг (число флаконов)	Доза 8 мг/кг (число флаконов)	Доза 9 мг/кг (число флаконов)
10	-	4,0 мл (1)	-	8,0 мл (1)	9,0 мл (1)
15	-	6,0 мл (1)	-	12,0 мл (1)	13,5 мл (1)
20	-	8,0 мл (1)	-	16,0 мл (1)	18,0 мл (1)
25	-	10,0 мл (1)	-	20,0 мл (1)	22,5 мл (2)
30	9,0 мл (1)	12,0 мл (1)	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	27,0 мл (2)
35	10,5 мл (1)	14,0 мл (1)	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	31,5 мл (2)
40	12,0 мл (1)	16,0 мл (1)	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	36,0 мл (2)
45	13,5 мл (1)	18,0 мл (1)	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	40,5 мл (3)
50	15,0 мл (1)	20,0 мл (1)	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	45,0 мл (3)
55	16,5 мл (1)	22,0 мл (2)	33,0 мл (2)	44,0 мл (3)	49,5 мл (3)
60	18,0 мл (1)	24,0 мл (2)	36,0 мл (2)	48,0 мл (3)	54,0 мл (3)
65	19,5 мл (1)	26,0 мл (2)	39,0 мл (2)	52,0 мл (3)	58,5 мл (3)
70	21,0 мл (2)	28,0 мл (2)	42,0 мл (3)	-	-
75	22,5 мл (2)	30,0 мл (2)	45,0 мл (3)	-	-
80	24,0 мл (2)	32,0 мл (2)	48,0 мл (3)	-	-
85	25,5 мл (2)	34,0 мл (2)	51,0 мл (3)	-	-
90	27,0 мл (2)	36,0 мл (2)	54,0 мл (3)	-	-
95	28,5 мл (2)	38,0 мл (2)	57,0 мл (3)	-	-
100	30,0 мл (2)	40,0 мл (2)	60,0 мл (3)	-	-

Препарат Бифлурин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, представляет собой стерильный лиофилизат без консерванта, предназначенный для однократного применения.

Концентрат следует далее разводить следующими растворами:

- 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- раствор Рингера лактата для внутривенного введения;
- 5 % раствор декстрозы и раствор Рингера лактата для внутривенного введения;
- 5 % раствор декстрозы и 0,45 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- 5 % раствор декстрозы для внутривенного введения;
- 5 % раствор декстрозы и 0,15 % раствор калия хлорида для внутривенного введения;
- 0,45 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения;
- 5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Факс: +7 (3952) 55-03-25

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бифлурин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.