

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

Бифлурин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бифлурин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориконазол.

Бифлурин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит вориконазола 50 мг.

Бифлурин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит вориконазола 200 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрий, лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бифлурин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглой формы, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета.

Бифлурин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Бифлурин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет по показаниям:

- 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

Перед началом терапии необходимо откорректировать такие электролитные нарушения, как гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию.

Взрослые пациенты

Назначение препарата Бифлурин следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозы, 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 вориконазола, при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь. Учитывая высокую биодоступность препарата Бифлурин при пероральном приеме, достигающую 96 %, при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата без коррекции дозы.

В таблице приведена подробная информация по дозированию 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 (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных	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>	4 мг/кг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	100 мг каждые 12 ч

спр./другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции			
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 приема внутрь

При недостаточной эффективности лечения поддерживающая доза препарата Бифлурин для приема внутрь может быть увеличена с 200 мг каждые 12 ч до 300 мг каждые 12 ч. У пациентов с массой тела менее 40 кг доза может быть увеличена со 100 мг до 150 мг каждые 12 ч.

Если пациент не переносит препарат Бифлурин в высокой дозе (то есть 300 мг внутрь каждые 12 ч), то поддерживающую дозу для приема внутрь постепенно снижают с шагом 50 мг до 200 мг каждые 12 ч (для пациентов с массой тела менее 40 кг - до 100 мг каждые 12 ч).

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

Профилактика у взрослых и детей

Профилактическое применение препарата Бифлурин следует начинать в день трансплантации и можно продолжать до 100 дней. Продлить профилактику до 180 дней после трансплантации 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 пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы вориконазола для приема внутрь у пациентов с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек не требуется.

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 нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу препарата Бифлурин, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Бифлурин следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск, и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия вориконазола.

Дети

Препарат Бифлурин в виде таблеток назначают детям в том случае, если ребенок может глотать таблетки.

Режим дозирования препарата Бифлурин у детей (в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг:

	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 Бифлурин, а возможность перорального приема следует рассматривать только после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Следует принимать во внимание, что воздействие препарата Бифлурин при внутривенном введении и дозе 8 мг/кг приблизительно в два раза выше, чем при применении внутрь в дозе 9 мг/кг.

Фармакокинетика и переносимость более высоких доз вориконазола для приема внутрь у детей не изучались.

Рекомендации по применению вориконазола внутрь у детей даются на основании исследований его применения в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь. Биозэквивалентность вориконазола в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и таблеток при применении у детей не изучалась. Учитывая, что у детей замедлено прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт, вполне вероятно, что всасывание вориконазола при приеме внутрь в виде таблеток будет иным, чем у взрослых. Применение вориконазола у детей в возрасте от 2 до 12 лет с нарушениями функции печени или почек не изучалось.

У подростков (в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела) препарат Бифлурин дозируется так же, как для взрослых.

Коррекция дозы

При неадекватном клиническом ответе пациента, доза может быть увеличена с шагом 1 мг/кг (или 50 мг в случае, если изначально 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

Внутрь, за 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к вориконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как препарат Бифлурин содержит лактозу).

Одновременное применение препарата Бифлурин и терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида, хинидина, сиролимуса, эверолимуса, рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов (например, фенобарбитала), алкалоидов спорыньи (эрготамина, дигидроэрготамина), эфавиренза (в дозе 400 мг и выше один раз в сутки), ритонавира в высоких дозах (400 мг и выше 2 раза в сутки), флуконазола, препаратов зверобоя продырявленного.

Применение препарата Бифлурин в стандартной дозе (200 мг 2 раза в сутки) одновременно с рифабутином.

Детский возраст до 3 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 этим, 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.

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.

Вориконазол 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 вориконазолом.

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 печеночноклеточная 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 её дальнейшее применение (см. раздел 4.2).

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.

Кроме того, во время терапии вориконазолом возможно развитие кожной реакции фотосенсибилизации. Наблюдался повышенный риск кожной токсичности при одновременном применении метотрексата, препарата, связанного с реактивацией ультрафиолетового (УФ) излучения. Существует вероятность того, что этот риск будет наблюдаться при применении других препаратов, связанных с УФ-реактивацией. 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 (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна) 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 периостит 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 CYP3A4 (гидрокодон) при одновременном применении с вориконазолом. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков (см. раздел 4.5).

Ингибиторы тирозинкиназы (субстрат изофермента CYP3A4)

Ожидается, что одновременное применение вориконазола с ингибиторами тирозинкиназы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4, приводит к повышению концентрации ингибитора тирозинкиназы в плазме крови и риску побочных реакций. Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг (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 изоферментов 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.

С осторожностью

Тяжелая степень недостаточности функции печени.

Повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов.

У пациентов с проаритмическими состояниями (с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, кардиомиопатией, в особенности с сердечной недостаточностью, синусовой брадикардией, симптоматической аритмией).

У пациентов, одновременно получающих препараты, способные удлинять интервал QT.

Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, необходимо контролировать и, при необходимости, корректировать до начала терапии вориконазолом и во время приема препарата Бифлурин.

Вспомогательные вещества

Препарат Бифлурин, 50 мг и 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит сорбит. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Данный препарат также содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат

Данный препарат содержит в составе натрий (натрия стеарилфумарат). Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (50 мг и 200 мг), т.е. по сути не содержит натрия.

Дети

Вориконазол показан для применения у детей в возрасте от 3 лет (для данной лекарственной формы) 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 3 (для данной лекарственной формы) 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 вызывать, 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 ниже).

Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении представлены в таблице ниже:

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 принести к удлинению интервала QTc и в редких случаях возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт»	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (включая, но не ограничиваясь, фенобарбитал, мефобарбитал) [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 P ₄₅₀ ; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]		
Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и	C _{max} эфавиренза ↑ 38 % AUC _τ эфавиренза ↑ 44 % C _{max} вориконазола ↓ 61 % AUC _τ вориконазола ↓ 77 %	Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки или выше

вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки *		противопоказано (см. раздел 4.3).
Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки	В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: $C_{\max}$ эфавиренза $\leftrightarrow$ AUC_T эфавиренза $\uparrow 17\%$ В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола $\uparrow 23\%$ AUC_T вориконазола $\downarrow 7\%$	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. После прекращения терапии вориконазолом, начальная доза эфавиренза должна быть восстановлена.
Алкалоиды спорыньи (включая, но не ограничиваясь, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако существует вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций алкалоидов спорыньи в плазме крови и приводить к эрготизму.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Луразидон [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации луразидона.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Налоксегол [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации налоксегола.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Рифабутин [мощный индуктор цитохрома P ₄₅₀]		

300 мг один раз в сутки	$C_{\max}$ вориконазола ↓ 69 % AUC_T вориконазола ↓ 78 % $C_{\max}$ рифабутина ↑ 195 % AUC_T рифабутина ↑ 331 %	Противопоказано (см. раздел 4.3)
300 мг один раз в сутки (при одновременном применении с вориконазолом 400 мг два раза в сутки)*	В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: $C_{\max}$ вориконазола ↑ 104 % AUC_T вориконазола ↑ 87 %	
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i>	$C_{\max}$ 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)	$C_{\max}$ и AUC_T ритонавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↓ 66% AUC_T вориконазола ↓ 82 %	Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше два раза в сутки) противопоказано (см. раздел 4.3).
Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	$C_{\max}$ ритонавира ↓ 25 % AUC_T ритонавира ↓ 13 % $C_{\max}$ вориконазола ↓ 24 % AUC_T вориконазола ↓ 39 %	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 [индуктор цитохрома P_{450} и P -гликопротеина] 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)	Согласно независимого исследования: $AUC_{0-\infty}$ вориконазола $\downarrow$ 59 %	данном Противопоказано (см. раздел 4.3)
Толваптан [субстрат изофермента $CYP3A4$]	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации толваптана.	Противопоказано (см. раздел 4.3)
Венетоклакс [субстрат $CYP3A4$]	Взаимодействие не изучалось, 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_t вориконазола $\uparrow$ 79 % Изменения C_{max} и AUC_t 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 P ₄₅₀] 300 мг один раз в сутки	C _{max} вориконазола ↓ 49 % AUC _τ вориконазола ↓ 69 %	Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется тщательный контроль плазменных концентраций фенитоина.
300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки) *	C _{max} фенитоина ↑ 67 % AUC _τ фенитоина ↑ 81 % В сравнение с вориконазолом 200 мг два раза в сутки, C _{max} вориконазола ↑ 34 % AUC _τ 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 [ингибитор 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 возможной потери эффективности вориконазола.
Флуклоксациллин <i>[индуктор CYP450]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако поступали сообщения о значительном снижении концентрации вориконазола в плазме крови при одновременном применении с флуклоксациллином.	Если одновременного применения вориконазола и флуклоксациллина, избежать нельзя, необходимо контролировать состояние пациентов на предмет возможной потери эффективности вориконазола.
Лемборексант <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, повышает концентрацию лемборексанта в плазме крови.	Следует избегать одновременного применения вориконазола и лемборексанта.
Глаздегиб <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако вероятно, что вориконазол повышает концентрацию глаздегиба в плазме крови и повышает риск удлинения интервала QT.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется частый мониторинг ЭКГ.
Ингибиторы тирозинкиназы <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> (включая, но не ограничиваясь, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб)	Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может повышать плазменные концентрации ингибиторов тирозинкиназы, метаболизируемых CYP3A4.	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется снижение дозы ингибитора тирозинкиназы и тщательный клинический мониторинг.

Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP2C9]</i> Другие пероральные кумарины, включая но не ограничиваясь, фенпрокумон, аценокумарол <i>[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</i>	Максимальное протромбинового времени было приблизительно в два раза. Взаимодействие не изучалось, однако, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени.	увеличение Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени или другие подходящие антикоагуляционные тесты, а дозу антикоагулянтов следует соответствующим образом корректировать.
Ивакафтор <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	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 <i>[субстрат изофермента CYP3A4]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, что вориконазол увеличивает плазменные концентрации и седативный эффект эзопиклона.	Рекомендуется снижение дозы эзопиклона.
Бензодиазепины <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i> Мидазолам (0,05 мг/кг в/в однократная доза)	Согласно данным независимого исследования:	Рекомендуется оценить целесообразность снижения дозы бензодиазепинов.

Мидазолам (7,5 мг перорально однократная доза внутрь) Другие бензодиазепины (включая, но не ограничиваясь: триазолам, алпразолам)	$AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ в 3,7-раза Согласно данным независимого исследования: C_{max} мидазолама ↑ в 3,8-раза $AUC_{0-\infty}$ мидазолама ↑ 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 [субстраты изофермента CYP3A4] Сиролимус (2 мг однократно) Эверолимус [также субстрат P-gp] Циклоспорин (у пациентов, перенесших	Согласно данным независимого исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз $AUC_{0-\infty}$ сиролимуса ↑ в 11 раз Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может вызывать значительное повышение плазменных концентраций эверолимуса. C_{max} циклоспорина ↑ 13% AUC_t циклоспорина ↑ 70 %	Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано (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). При назначении вориконазола пациентам,

трансплантацию почки, находящихся в стабильном состоянии и получающих терапию циклоспорином)		получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию циклоспорина и при необходимости увеличить его дозу.
Такролимус (0,1 мг/кг однократно)	$C_{\max}$ такролимуса ↑ 117 % AUC_{τ} такролимуса ↑ 221 %	При назначении вориконазола пациентам, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети начальной дозы и тщательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью. После отмены вориконазола необходимо тщательно контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.

Длительно действующие		Следует оценить
опиаты [субстраты изофермента CYP3A4] Оксикодон (10 мг однократно)	Согласно данным независимого исследования: $C_{\max}$ оксикодона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0-\infty}$ оксикодона ↑ в 3,6 раз	возможность снижения дозы оксикодона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, гидрокодона). Может потребоваться частый контроль состояния пациента 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_T R-метадона (активного метаболита) ↑ 47 % $C_{\max}$ S-метадона ↑ 65 % AUC_T S-метадона ↑ 103 %	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 % $AUC_{0-\infty}$ S-ибупрофена ↑ 100 % $C_{\max}$ диклофенака ↑ 114 % $AUC_{0-\infty}$ диклофенака ↑ 78 %	Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться снижение дозы НПВП.
Омепразол (40 мг один раз в сутки) * [ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат	$C_{\max}$ омепразола ↑ 116 % AUC_T омепразола ↑ 280% $C_{\max}$ вориконазола ↑ 15 % AUC_T вориконазола ↑ 41 %	Коррекция дозы вориконазола не рекомендуется.

изоферментов CYP2C19 и CYP3A4]	Вориконазол также может При начале приема угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.	вориконазола пациентам, уже получающим терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы 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_T этинилэстрадиола ↑ 61% $C_{\max}$ норэтистерона ↑ 15 % AUC_T норэтистерона ↑ 53 % $C_{\max}$ вориконазола ↑ 14 % AUC_T 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). Рекомендуется расширенный и частый контроль состояния пациента на предмет развития угнетения функции дыхания или других

		побочных эффектов, связанных с наркотическими анальгетиками короткого действия.
Статины (например, ловастатин) [субстраты изофермента CYP3A4]	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 (включая, но не ограничиваясь, толбутамид, глипизид, глибурид) [субстраты изофермента CYP2C9]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может увеличивать плазменные концентрации производных сульфонилмочевины и являться причиной гипогликемии.	Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.
Алкалоиды барвинка (включая, но не ограничиваясь, винкристин и винбластин) [субстраты изофермента CYP3A4]	Взаимодействие не изучалось, однако, вероятно, вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (включая, но не ограничиваясь, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4]	Клинически не изучено. Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ. В свою очередь, ингибиторы	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития любых проявлений лекарственной токсичности и/или отсутствия эффективности.

	протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.	Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.
Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (включая, но не ограничиваясь, делавирдин, невирапин)* [ингибиторы или индукторы цитохрома P ₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]	Клинически не изучено. 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 отсутствия эффективности. Возможно, потребуется 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, гиперкальцемии).	Рекомендуется коррекция дозы третиноина во время лечения вориконазолом и после его отмены.
Циметидин (400 мг два раза в сутки) [неспецифически ингибирует цитохром P ₄₅₀ и повышает уровень pH желудочного сока]	C _{max} вориконазола ↑ 18% AUC _τ вориконазола ↑ 23 %	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки)	C _{max} дигоксина ↔ AUC _τ дигоксина ↔	Коррекции дозы не требуется

[субстрат Р-гликопротеина]		
Индинавир (800 мг три раза в сутки) [ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ индинавира ↔ AUC_t индинавира ↔ $C_{\max}$ вориконазола ↔ AUC_t вориконазола ↔	Коррекции дозы не требуется
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) [ингибитор изофермента CYP3A4] 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.	Коррекции дозы не требуется
Микофеноловая кислота (1 г однократно) [субстрат уридин-5'-дифосфат-глюкуронилтрансферазы]	$C_{\max}$ микофеноловой кислоты ↔ AUC_t микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется
Кортикостероиды Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента CYP3A4]	$C_{\max}$ преднизолона ↑ 11 % $AUC_{0-\infty}$ преднизолона ↑ 34 %	Коррекции 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 ↔	Коррекции 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 , $AUC_{0-\infty}$ - 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

Адекватной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

Исследования на животных показали, что вориконазол в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека не известен.

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

Препарат Бифлуриин 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 автомобилем 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.

Резюме нежелательных реакций

Критерии оценки частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: часто – синусит, гастроэнтерит, гингивит; нечасто – псевдомембранозный колит, лимфангит, перитонит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна – плоскоклеточный рак кожи (включая плоскоклеточный рак кожи *in situ* или болезнь Боуэна).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: 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.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции; редко – анафилактоидные реакции.

Эндокринные нарушения: нечасто – недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз;

редко – гипертиреоз.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – периферические отеки; часто – гипокалиемия, гипогликемия, гипонатриемия (выявлено в пострегистрационных исследованиях).

Психические нарушения: часто – галлюцинации, депрессия, тревога, бессонница, агитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – синкопа, тремор, парестезия, сонливость, головокружение, судороги, нистагм; нечасто – отек головного мозга, энцефалопатия, экстрапирамидное расстройство, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); редко – печеночная энцефалопатия, синдром Гиенна-Барре.

Нарушения со стороны органа зрения: 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.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго, гипоакузия, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: 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.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия, флебит; нечасто – тромбоз, тромбофлебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – угнетение дыхания; часто – отек легких, острый респираторный дистресс-синдром.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто – хейлит, диспепсия, запор; нечасто – дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности

аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия); часто – желтуха, холестатическая желтуха, гепатит: нечасто – холецистит, холелитиаз, увеличение печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь; часто – эксфолиативный 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.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боль в спине; нечасто – артрит; частота неизвестна – периостит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – острая почечная недостаточность, гематурия; нечасто – некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: 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.

Исследования: 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 препарата у детей в возрасте от 3 (для данной лекарственной формы) 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 вортиконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Известно о трёх случаях случайной передозировки вориконазола. 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. Препарат Бифлурин удаляется при гемодиализе с клиренсом 121 мл/мин. В случае передозировки гемодиализ может способствовать выведению вориконазола из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AC03

Механизм действия

Вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14 α -стерола, опосредованного через грибковый цитохромом P₄₅₀, который является ключевым этапом 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.

Положительный 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 противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

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

Другие грибковые инфекции, при которых применялся вориконазол (часто 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 мкг/мл 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 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_T 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 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 и распределение

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

Пол

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

Возраст

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

Профиль безопасности вориконазола у молодых и пожилых пациентов не отличается. Необходимости коррекции дозы вориконазола в зависимости от возраста нет.

Нарушение функции почек

При однократном приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг пациентами с нормальной функцией почек и пациентами с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина (КК) – 41-60 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени фармакокинетика вориконазола существенно не зависит от степени нарушения функции почек. Связывание вориконазола с белками плазмы крови примерно одинаково у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг AUC_{τ} вориконазола у пациентов с легкой или средней степенью тяжести цирроза печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) была на 233 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Нарушение функции печени не влияет на связывание вориконазола с белками плазмы крови.

При многократном приеме препарата внутрь AUC_{τ} вориконазола сопоставима у пациентов с циррозом печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), получавших препарат в поддерживающей дозе 100 мг 2 раза/сут, и у пациентов с нормальной функцией печени, получающих вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Сведений о фармакокинетике вориконазола у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. Рекомендации по дозированию препарата см. в разделе 4.2.

Дети

Предполагаемая общая концентрация вориконазола у детей при приеме внутрь поддерживающей дозы 9 мг/кг (максимально 350 мг) два раза в сутки сопоставима с таковой у взрослых при приеме вориконазола внутрь в дозе 200 мг два раза в сутки. Концентрация вориконазола при внутривенном введении в 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.

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 с 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

Гипромеллоза Е5

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Лактоза

Макрогол 6000

Натрия стеарилфумарат

Сорбитол

Водорастворимая пленочная оболочка

Состав водорастворимой пленочной оболочки:

Гипромеллоза Е5

Гипромеллоза Е15

Пропиленгликоль

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка

По 2, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 14, 28, 30, 50, 56, 100 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка

По 1 контурной ячейковой упаковке по 2, 7 или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой.

По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой.

По 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может

наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку может наклеиваться один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы 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» <https://eec.eaeunion.org/>.