

БИФЛУРИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бифлурин

Международное непатентованное или группировочное наименование: вориконазол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 флаконе содержится:

Действующее вещество:

Вориконазол 200 мг

Вспомогательные вещества:

Натриевая соль сульфобутилового эфира
бетациклодекстрина (SBECD) 3200 мг

Масса содержимого флакона 3400 мг

Описание

Ллиофилизат в виде пористой массы белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AC03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Вориконазол - противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14а-стерола, опосредованного через грибковый цитохром P₄₅₀, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола. Накопление 14а-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 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 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 штаммы *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. proliferans*, 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trychosporon* spp., включая *T. beigelii*.

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

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

Фармакокинетика

Общая характеристика:

Фармакокинетические параметры вориконазола характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Фармакокинетика вориконазола является нелинейной за счет насыщения его метаболизма. При повышении дозы наблюдается непропорциональное (более выраженное) увеличение площади под кривой "концентрация-время" (AUC_t). Увеличение пероральной дозы с 200 мг 2 раза/сут до 300 мг 2 раза/сут 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 применении внутривенно 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.

Всасывание:

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.

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.

Метаболизм:

Согласно данным исследований *in vitro* вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме вориконазола играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15-20 % пациентов азиатского происхождения и у 3-5 % европеоидной и негроидной рас. Установлено, что у пациентов с пониженным метаболизмом AUC_t вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов с высоким метаболизмом. У гетерозиготных пациентов с

высоким метаболизмом AUC_т вориконазола в среднем в два 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.

Выведение:

Вориконазол выводится в виде метаболитов после биотрансформации в печени; в неизменном 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 препарата, 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 пациентов:

Пол

При многократном приеме вориконазола внутрь C_{\max} и AUC_т 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_т у здоровых пожилых мужчин и здоровых пожилых женщин (> 65 лет) нет. Равновесная концентрация вориконазола в плазме крови у женщин была на 91 % выше, чем у мужчин после приема препарата в виде суспензии. 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_т 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_т 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.

Дети

У детей отмечается большая внутрииндивидуальная вариабельность, чем у взрослых. Сравнение детской и взрослой популяции показало, что предполагаемая AUC_т 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.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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.

Показания к применению

- 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 групп высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные 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.

Противопоказания

Препарат Бифлурин противопоказан больным с чувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата.

Противопоказано одновременное применение вориконазола и следующих препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»): субстраты изофермента CYP3A4 - терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин; сиролимус; рифампицин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренз в дозах 400 мг и выше один раз в сутки (с вориконазолом в стандартных дозах); ритонавир в высоких дозах (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой продырявленный (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина).

Препарат Бифлурин противопоказан детям в возрасте младше 2 лет.

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. раздел «Особые указания»).

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Достаточной информации о применении вориконазола у беременных женщин нет.

В исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Возможный риск для человека неизвестен. Вориконазол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Выведение вориконазола с грудным молоком не изучалось. На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

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

Способ применения и дозы

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. также раздел «Побочное действие»).

Взрослые пациенты

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 «Фармакокинетика»), 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 (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> 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 Вориконазол 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 у взрослых и детей

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.

Применение у особых групп пациентов

Нарушение функций почек

У больных со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата бетадекса сульфобутилата натрия. Таким больным 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 сульфобутилата натрия выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 55 мл/мин.

Нарушение 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. Больным с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать стандартную насыщающую дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Больным с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) вориконазол следует назначать только в

тех случаях, когда и под постоянным контролем с целью выявления признаков токсического действия препарата.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Применение у детей

Эффективность и безопасность вориконазола у детей в возрасте младше 2 лет не установлены.

Режим дозирования вориконазола у детей (в возрасте от 2 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, 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.

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) вориконазол 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).

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 3) прибавляют к рекомендуемому совместимому раствору для инфузии (см. ниже) и получают раствор, содержащий вориконазол в концентрациях от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл.

Таблица 3. 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)	Доза 4 мг/кг (число)	Доза 6 мг/кг (число)	Доза 8 мг/кг (число)	Доза 9 мг/кг (число)
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. С микробиологической точки зрения препарат следует вводить немедленно.

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. Совместимость вориконазола с другими растворами, помимо указанных выше, неизвестна.

Побочное действие

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 больные 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, отклонения 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 препарата от возраста, расы и пола не выявлено.

Критерии оценки частоты: очень часто ≥ 10 %; часто - от ≥ 1 % до <10 %; нечасто - от $\geq 0,1$ % до <1 %; редко - от $>0,01$ % до $<0,1$ %; очень редко - $<0,01$ %; частота неизвестна - невозможно определить частоту на основании имеющихся данных.

Со стороны сердца: часто - наджелудочковая аритмия, тахикардия, брадикардия; нечасто - фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия; редко - аритмия по типу «пируэт», полная атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, узловые аритмии.

Со стороны сосудов: часто - артериальная гипотензия, флебит; нечасто - тромбоз, тромбоз вен. *Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* часто - агранулоцитоз (включая нейтропению и фебрильную нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения (включая иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), анемия; нечасто - депрессия костного мозга, лейкопения, лимфаденопатия, эозинофилия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; 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 Гийена-Барре.

Со стороны органа зрения: очень часто - нарушение со стороны органов 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, диплопия, склерит, блефарит; редко - атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто - вертиго, гипоакузия, шум в ушах.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто - хейлит, диспепсия, запор; нечасто - дуоденит, глоссит, панкреатит, отек языка.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто - острая почечная недостаточность, гематурия; нечасто - некроз почечных канальцев, протеинурия, нефрит.

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, мультиформная эритема, псориаз, аллергический дерматит, пурпура, папулезная сыпь, макулярная сыпь; редко - псевдопорфирия, стойкая лекарственная эритема; частота неизвестна - кожная форма системной красной волчанки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто - боль в спине; нечасто - артрит; частота неизвестна - периостит.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз; редко - гипертиреоз.

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

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

Общие расстройства и нарушения 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.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции; редко - анафилактические реакции.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто - отклонения от нормы результатов функциональных печеночных тестов (повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы. гипербилирубинемия); часто - желтуха, холестатическая желтуха, гепатит; нечасто - печеночная недостаточность, холецистит, холелитиаз, увеличение печени.

Психические расстройства: часто - галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, бессонница, агитация.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): частота неизвестна - плоскоклеточный рак кожи.

Исследования: часто - повышение концентрации креатинина в крови; нечасто - удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации холестерина в крови.

Побочное действие при применении у детей:

Было установлено, что нежелательные эффекты препарата у детей в возрасте от 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.

Передозировка

Известно о трех случаях случайной передозировки. 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. Антидот вориконазола неизвестен. В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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.

Таблица 4. Взаимодействие вориконазола с другими лекарственными средствами и рекомендации при одновременном применении.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)	Рекомендации при одновременном применении
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин и терфенадин <i>[субстраты изофермента CYP3A4]</i>	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.
Карбамазепин и длительно действующие барбитураты (например, фенобарбитал, мефобарбитал) <i>[мощные индукторы цитохрома P450]</i>	Взаимодействие не изучалось, однако карбамазепин и длительно действующие барбитураты, вероятно, могут значительно снижать плазменные концентрации вориконазола	Противопоказано
Эфавиренз (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i>		

<p>Одновременное применение эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки и вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки*</p> <p>Одновременное применение 300 мг эфавиренза один раз в сутки и вориконазола 400 мг два раза в сутки*</p>	<p>C_{\max} эфавиренза ↑ 38 % $AUC_{0-\infty}$ эфавиренза ↑ 44 % C_{\max} вориконазола ↓ 61 % $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 77 %</p> <p>В сравнении с эфавирензом 600 мг один раз в сутки: C_{\max} эфавиренза ↔ $AUC_{0-\infty}$ эфавиренза ↑ 17 %</p> <p>В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{\max} вориконазола ↑ 23 % $AUC_{0-\infty}$ вориконазола ↓ 7 %</p>	<p>Применение стандартных доз вориконазола и эфавиренза в дозе 400 мг один раз в сутки противопоказано.</p> <p>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</p>
<p>Алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин) [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p>Взаимодействие вориконазола с алкалоидами спорыньи (эрготамином и дигидроэрготамином) не изучалось, однако существует высокая вероятность, что вориконазол может вызывать повышение концентраций данных препаратов в плазме</p>	<p>Противопоказано</p>

	крови и приводить к эрготизму	
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)*	C_{\max} вориконазола ↓ 69 % AUC _t вориконазола ↓ 78 % C_{\max} рифабутина ↑ 195 % AUC _t рифабутина ↑ 331 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки: C_{\max} вориконазола ↑ 104 % AUC _t вориконазола ↑ 87 %	Противопоказано
Рифампицин (600 мг один раз в сутки) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀]</i>	C_{\max} вориконазола ↓ 93 % AUC _t вориконазола ↓ 96 %	Противопоказано
Ритонавир (ингибитор протеазы) <i>[мощный индуктор цитохрома P₄₅₀; ингибитор и субстрат изофермента CYP 3A 4]</i> Высокие дозы (400 мг два раза в сутки) Низкие дозы (100 мг два раза в сутки)*	C_{\max} и AUC _t ритонавира ↔ C_{\max} вориконазола ↓ 66 % AUC _t вориконазола ↓ 82 % C_{\max} ритонавира ↓ 25 % AUC _t ритонавира ↓ 13 %	Одновременное применение вориконазола и высоких доз ритонавира (400 мг и выше 2 раза в сутки) противопоказано Применять одновременно

	<p>C_{\max} вориконазола ↓ 24 % AUC_т вориконазола ↓ 39 %</p>	<p>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.</p>
<p>Зверобой продырявленный <i>[индуктор цитохрома P₄₅₀ и P-гликопротеина]</i> 300 мг три раза в сутки (одновременное применение с однократной дозой вориконазола 400 мг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0→∞} вориконазола ↓ 59%</p>	<p>Противопоказано</p>
<p>Эверолимус <i>[субстрат изофермента CYP 3A 4 и P-гликопротеина]</i></p>	<p>Взаимодействие не изучалось, однако вориконазол, вероятно, может значительно повышать плазменные концентрации эверолимуса.</p>	<p>Одновременное применение не рекомендуется, так как ожидается, что вориконазол значительно повышает концентрацию эверолимуса в плазме крови. На данный момент не имеется достаточной информации для рекомендации по</p>

		коррекции режима дозирования.
<p>Флуконазол (200 мг один раз в сутки)</p> <p><i>[ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4]</i></p>	<p>С_{max} вориконазола-57%</p> <p>AUC_t вориконазола-79%</p> <p>Изменения С_{max} и AUC_t флуконазола не установлены</p>	<p>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.</p>
<p>Фенитоин <i>[субстрат изофермента CYP2C9 и мощный индуктор цитохрома P450]</i></p> <p>300 мг один раз в сутки</p>	<p>С_{max} вориконазола ↓ 49 %</p> <p>AUC_t вориконазола ↓ 69 %</p>	<p>Следует избегать одновременного приема вориконазола и фенитоина, за исключением случаев, когда польза для пациента превышает риск. Рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.</p>

<p>300 мг один раз в сутки (одновременное применение с вориконазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки)*</p>	<p>C_{\max} фенитоина ↑ 67 % AUC_{0-24} фенитоина ↑ 81 % В сравнении с вориконазолом 200 мг два раза в сутки. C_{\max} вориконазола ↑ 34 % AUC_{0-24} вориконазола ↑ 39 %</p>	<p>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).</p>
<p>Антикоагулянты Варфарин (30 мг однократно одновременно с вориконазолом 300 мг два раза в сутки) <i>[субстрат изофермента CYP2C9]</i> Другие пероральные антикоагулянты, например, фенпрокумон, аценокумарол <i>[субстраты изоферментов CYP2C9 и CYP3A4]</i></p>	<p>Увеличение максимального протромбинового времени было приблизительно в два раза. Предполагается, что вориконазол может увеличивать плазменные концентрации кумаринов, что может приводить к повышению протромбинового времени</p>	<p>Если больным, получающим препараты кумарина, назначают вориконазол, необходимо с короткими интервалами контролировать протромбиновое время и соответствующим образом подбирать дозы антикоагулянтов.</p>

<p>Бензодиазепины (например, мидазолам, тразолам, алпразолам) [субстраты изофермента CYP3A4]</p>	<p><i>In vitro</i> вориконазол может вызывать повышение плазменных концентраций бензодиазепинов, которые метаболизируются под действием изофермента CYP3A4, и вызывать развитие пролонгированного седативного эффекта.</p>	<p>Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы бензодиазепинов.</p>
<p>Иммуносупрессанты [субстраты изофермента CYP3A4] Сиролимус (2 мг однократно) Циклоспорин (у пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии) Такролимус (0,1 мг/кг однократно)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: C_{max} сиролимуса ↑ в 6,6 раз AUC_{0→∞} сиролимуса ↑ в 11 раз C_{max} циклоспорина ↑ 13% AUC_T циклоспорина ↑ 70% C_{max} такролимуса ↑ 117%</p>	<p>Одновременное применение вориконазола и сиролимуса противопоказано. При назначении вориконазола больным, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме крови. Повышение концентрации циклоспорина сопровождается нефротоксичностью. <u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и при</u></p>

	AUCт такролимуса ↑ 221%	<p><u>необходимости</u> <u>увеличить его дозу.</u></p> <p>При назначении вориконазола больным, получающим такролимус, рекомендуется уменьшить дозу последнего до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме крови.</p> <p>Повышение концентрации такролимуса сопровождается нефротоксичностью.</p> <p><u>После отмены вориконазола необходимо контролировать концентрацию такролимуса и при необходимости увеличить его дозу.</u></p>
<p>Длительно действующие опиаты [субстраты изофермента CYP3A4]</p> <p>Оксидон (10 мг однократно)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования:</p>	<p>Следует оценить возможность</p>

	C_{\max} оксидона ↑ в 1,7 раз $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ оксидона ↑ в 3,6 раз	снижения дозы оксидона и других длительно действующих опиатов, метаболизируемых СYP3A4 (например, гидрокодона). Может понадобиться контроль состояния пациента с короткими интервала на предмет развития нежелательных реакций, связанных с опиатами.
Метадон (32-100 мг один раз в сутки) [субстрат изофермента СYP3A4]	C_{\max} R-метадона (активного метаболита) ↑ 31% $AUC_{\text{т}}$ R-метадона (активного метаболита) ↑ 47% C_{\max} S-метадона ↑ 65% $AUC_{\text{т}}$ S-метадона ↑ 103%	Повышение концентрации метадона в плазме крови приводит к проявлению токсических эффектов, включая удлинение интервала QT. Рекомендуется частый контроль состояния пациента на предмет развития нежелательных реакций и токсичности (в том числе удлинение интервала QT),

		связанных с метадонном. Возможно, понадобится снижение дозы метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) <i>[субстраты изофермента CYP2C9]</i> Ибупрофен (400 мг однократно) Диклофенак (50 мг однократно)	C_{max} S-ибупрофена ↑ 20% $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ибупрофена ↑ 100% C_{max} диклофенака ↑ 114% $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ диклофенака ↑ 78%	Больным следует наблюдать с целью выявления возможных токсических эффектов и при необходимости корректировать дозы НПВП.
Омепразол (40 мг один раз в сутки)* <i>[ингибитор изофермента CYP2C19; субстрат CYP2C19 и CYP3A4]</i>	C_{max} омепразола ↑ 116% AUC_{st} омепразола ↑ 280% C_{max} вориконазола ↑ 15% AUC_{st} вориконазола ↑ 41% Вориконазол также может угнетать действие других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению плазменных концентраций этих лекарственных средств.	Коррекция дозировки вориконазола не требуется. При начале приема вориконазола у пациентов, уже получающих терапию омепразолом в дозах 40 мг или выше, рекомендуется снижение дозы омепразола в 2 раза.
Пероральные контрацептивы * <i>[субстраты изофермента</i>	C_{max} этинилэстрадиола ↑ 36%	Рекомендуется контроль состояния пациента на предмет

<p><i>CYP3A4; ингибиторы изофермента CYP2C19]</i></p> <p>Норэтистерон/этинилэстрадиол (1 мг/0,35 мг один раз в сутки)</p>	<p>AUC_t этинилэстрадиола ↑ 61 %</p> <p>C_{max} норэтистерона ↑ 15 %</p> <p>AUC_t норэтистерона ↑ 53 %</p> <p>C_{max} вориконазола ↑ 14 %</p> <p>AUC_t вориконазола ↑ 46 %</p>	<p>развития нежелательных реакций, связанных с применением пероральных контрацептивов и вориконазола.</p>
<p>Наркотические анальгетики короткого действия [субстраты изофермента CYP3A4]</p> <p>Алфентанил (однократная доза 20 мкг/кг с одновременным применением налоксона)</p> <p>Фентанил (однократная доза 5 мкг/кг)</p>	<p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0→∞} алфентанила ↑ в 6 раз</p> <p>Согласно данным независимого исследования: AUC_{0→∞} фентанила ↑ в 1,34 раза</p>	<p>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</p>

		короткого действия, и при необходимости их доза должна быть снижена.
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.	Следует оценить возможность снижения дозы статинов.
Производные сульфонилмочевины (например, толбутамид, глипизид, глибенкламид) [субстраты изофермента CYP2C19]	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) [субстраты изофермента CYP3A4]	Вориконазол может повышать содержание алкалоидов барвинка (винкристина и винбластина) в плазме крови и вызывать нейротоксичность.	Рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы алкалоидов барвинка.
Другие ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (например, саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [ингибиторы и субстраты	Исследования <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что вориконазол может	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет

<p><i>изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>ингибировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ: саквинавира, ампренавира и нелфинавира. В свою очередь, ингибиторы протеазы ВИЧ могут подавлять метаболизм вориконазола.</p>	<p>развития любых проявлении лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, понадобится коррекция дозы препаратов.</p>
<p><i>Другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (например, делавирдин, неvirатин)* [ингибиторы или индукторы цитохрома P₄₅₀ и субстраты изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>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.</p>	<p>Рекомендуется тщательный контроль состояния пациента на предмет развития лекарственной токсичности и/или недостаточности действия. Возможно, потребуется коррекция дозы препаратов.</p>
<p>Циметидин (400 мг два раза в сутки) <i>[неспецифически ингибирует цитохром P₄₅₀ и повышает уровень pH желудочного сока]</i></p>	<p>C_{max} вориконазола ↑ 18 % AUC_т вориконазола ↑ 23 %</p>	<p>Коррекции дозы не требуется</p>
<p>Дигоксин (0,25 мг один раз в сутки) <i>[субстрат P-гликопротеина]</i></p>	<p>C_{max} дигоксина ↔ AUC_т дигоксина ↔</p>	<p>Коррекции дозы не требуется</p>
<p>Индинавир (800 мг 3 раза в сутки) <i>[ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4]</i></p>	<p>C_{max} индинавира ↔ AUC_т индинавира ↔ C_{max} вориконазола ↔</p>	<p>Коррекции дозы не требуется</p>

	AUC _т вориконазола ↔	
Антибиотики группы макролидов Эритромицин (1 г два раза в сутки) [ингибитор изофермента CYP3A4] Азитромицин (500 мг один раз в сутки)	C _{max} и AUC _т вориконазола ↔ C _{max} и AUC _т 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 _т микофеноловой кислоты ↔	Коррекции дозы не требуется
Преднизолон (60 мг однократно) [субстрат изофермента CYP3A4]	C _{max} преднизолонa ↑ 11% AUC _{0→∞} преднизолонa ↑ 34%	Коррекции дозы не требуется
Ранитидин (150 мг два раза в сутки) [повышает уровень pH желудочного сока]	C _{max} и AUC _т 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_т , 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.

Фармацевтическая 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.

Препарат Бифлурин не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением перечисленных в разделе «Инструкция по приготовлению раствора для инфузий».

Особые указания

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.

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 больных, инфицированных микроорганизмами, устойчивыми к другим азолам. Оценить корреляцию между активностью вориконазола в условиях *in vitro* и клиническими результатами лечения трудно, учитывая сложность больных, 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.

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 клинического значимого порога в 500 мсек.

Гепатотоксичность

Частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз у больных, 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 больных с серьезными основными заболеваниями.

Нежелательные явления со стороны печени наблюдаются, в основном, у больных с серьезными заболеваниями, главным образом, злокачественными опухолями крови. У

больных 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 % больных 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 паракокцидиоидозом не оказывала клинически значимого эффекта на зрительную функцию, что подтвердили результаты тестов на остроту зрения, зрительных полей, цветовосприятия и контрастной чувствительности.

По данным постмаркетинговых 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

Больных 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 «Способ применения и дозы»).

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 редкие случаи эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона. Если у пациента развиваются эксфолиативные кожные реакции, то вориконазол следует отменить.

Так как во время терапии вориконазолом возможно развитие фотосенсибилизации, то во время лечения больным (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).

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.

Применение у детей

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 наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов по сравнению со взрослыми. 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 (ПКК), 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.

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Рифабутин

Одновременное применение вориконазола и рифабутин 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 «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Одновременное применение вориконазола и флуконазола внутрь у здоровых добровольцев приводит к значительному повышению C_{max} и AUC_{0-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.

Содержание натрия

Каждый флакон препарата содержит 217,6 мг натрия, это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов, которые придерживаются диеты с пониженным содержанием 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 «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Вориконазол 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 вориконазола пациенты не должны водить автомобиль по ночам.

Форма выпуска

Лиофилизат, для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг.

По 200 мг вориконазола во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса (EP/USP), вместимостью 20 мл, закупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой. На флаконы наклеивают этикетки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес:

Россия, 664007, г. Иркутск, Красногвардейская д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184,

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Вице-президент по качеству и
регуляторным вопросам АО «Фармасинтез»



Н.Ю. Малых