ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
НОКСАФИЛ®
(NOXAFIL®)

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – НОКСАФИЛ®.

МНН – позаконазол (posaconazole).

Лекарственная форма – суспензия для приема внутрь.

Состав

В 1 мл суспензии содержится:

Активное вещество – позаконазол (микронизированный) 40 мг;

вспомогательные вещества – полисорбат 80, симетикон, натрия бензоат, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, глицерол, камедь ксантановая, глюкоза жидкая, титана диоксид, ароматизатор вишневый (#13174), вода очищенная.

Описание

Суспензия белого цвета; допускается наличие полупрозрачных или непрозрачных полутвердых частиц белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения – производные триазола.

Код АТХ – J02AC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Позаконазол ингибирует фермент ланостерол 14α-деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов. Вследствие этого позаконазол отличается широким спектром противогрибковой активности. Он действует против возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, включая штаммы, резистентные к другим антимикотикам. Позаконазол активен в отношении грибов рода *Candida* (т.ч. штаммов *C. albicans*, резистентных к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентных или менее чувствительных к флуконазолу, *C. lusitaniae*, резистентных или менее чувствительных к амфотерицину В), а также – в отношении грибов рода *Aspergillus* (т.ч. изолятов *Aspergillus* spp., резистентных к флюконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В). Кроме того, позаконазол, в отличие от других азольных антимикотиков, действует против возбудителей зигомикоза (например *Absida* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.).

Микробиология

В экспериментах *in vitro* и в клинических исследованиях позаконазол продемонстрировал активность против следующих микроорганизмов: *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A.ochraceus*), *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii*, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp., *Fusarium* spp., *Ramichloridium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.

В экспериментах *in vitro* позаконазол продемонстрировал активность также против следующих микроорганизмов: *Candida* spp. (*C. dubliniensis, C. famata, C. guilliermondii, C. lusitaniae, C. kefyr, C. rugosa, C. tropicalis, C. zeylanoides, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Cryptococcus laurentii, Kluyveromyces marxianus, Saccharomyces cerevisiae, Yarrowia lipolytica, Pichia* spp., *Trichosporon* spp., *Aspergillus sydowii, Bjerkandera adusta, Blastomyces dermatitidis, Epidermophyton floccosum, Paracoccidioides brasiliensis, Scedosporium apiospermum, Sporothrix schenckii, Wangiella dermatitidis, Absida* spp., *Apophysomyces* spp., *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Microsporum* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., *Trichophyton* spp. Однако в клинических исследованиях эффективность и безопасность позаконазола при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, не изучены.

Устойчивость

В лабораторных условиях не удалось получить штаммов *C. albicans*, устойчивых к позаконазолу. Спонтанно мутировавшие лабораторные штаммы *Aspergillus fumigatus*, показавшие снижение чувствительности к позаконазолу, встречались с частотой от $1x10^{-8}$ до $1x10^{-9}$. Клинические изоляты *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* со сниженной чувствительностью к позаконазолу встречаются редко. В этих редких случаях не установлено отчетливой зависимости между сниженной чувствительностью к позаконазолу и его клинической неэффективностью. Известны случаи клинической эффективности позаконазола при микозах, обусловленных устойчивыми к азольным антимикотикам или амфотерицину В возбудителями, против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к позаконазолу не установлены.

Сочетание с другими противогрибковыми средствами

При исследовании комбинаций позаконазола с каспофунгином или амфотерицином В *in vitro* и *in vivo* не было или почти не было выявлено антагонизма противогрибковых препаратов, в некоторых случаях отмечали аддитивный эффект. Клиническое значение результатов этих исследований не определено.

Фармакокинетика

Абсорбция

Продолжительность абсорбции позаконазола составляет, в среднем, от 3 до 5 часов. Позаконазол отличается линейной фармакокинетикой при однократном или многократном приеме в дозах до 800 мг. При использовании позаконазола в дозах более 800 мг в сутки увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Изменение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола.

Разделение приема суточной дозы позаконазола на два этапа (прием два раза в день по 400 мг) приводит к увеличению фармакокинетических показателей на 184% по сравнению с однократным приемом 800 мг.

Влияние пищи на абсорбцию при пероральном приеме (у здоровых добровольцев)

По сравнению с приемом натощак, AUC (площадь под фармакокинетической кривой) позаконазола при приеме с нежирной пищей или пищевыми добавками (14 г жира) увеличивается примерно в 2,6 раза, а при приеме с жирной пищей (примерно 50 г жира) – в 4 раза.

Распределение

Позаконазол отличается большим объемом распределения (1774 л), что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови.

Метаболизм

Позаконазол не образует активных циркулирующих метаболитов, и маловероятно, что его концентрация изменяется под действием ингибиторов изоферментов CYP450. Из числа циркулирующих метаболитов основную массу составляют глюкуронидные

коньюгаты позаконазола и небольшая доля окисленных (через CYP450) метаболитов. Экскреция метаболитов через почки и через кишечник составляет примерно 17% от введенной дозы.

Экскреция

Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 35 часов (от 20 до 66 часов), а общий клиренс 32 л/ч. Препарат выводится преимущественно через кишечник (77%), при этом основная часть (66%) приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации – примерно 14% (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается через 7-10 дней многократного применения препарата.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Дети (моложе 18 лет)

После применения позаконазола в суточной дозе 800 мг, разделенной на несколько приемов, концентрация препарата в плазме у больных в возрасте 8-17 лет была сравнима с этим показателем у пациентов в возрасте 18-64 лет (в среднем, 776 нг/мл и 817 нг/мл, соответственно). Фармакокинетических данных для детей младше 8 лет не имеется.

Пожилые (≥ 65 лет)

У пожилых людей отмечено увеличение Cmax (на 26%) и AUC (на 29%) по сравнению с людьми в возрасте 18-45 лет. Однако в клинических исследованиях показатели безопасности позаконазола у людей молодого и пожилого возраста были сходными. Поэтому корректировки дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пол

Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различается. Нет необходимости в изменении дозы препарата в зависимости от пола.

Расовая принадлежность

Отмечено небольшое (на 16%) снижение AUC и Cmax позаконазола у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидами. Корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

Почечная недостаточность

При однократном применении позаконазола легкая и умеренная почечная недостаточность (n=18, Cl_{cr} ≥20 мл/мин/1,73 $м^2$) не оказывала влияния на фармакокинетику препарата, поэтому корректировки дозы у этой категории пациентов не требуется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (n=6, Cl_{cr} <20 мл/мин/1,73 $м^2$) AUC позаконазола сильно варьировалась (коэффициент вариации 96%) по сравнению с другими пациентами с почечной недостаточностью (коэффициент вариации <40%). Однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, маловероятно, что тяжелая почечная недостаточность влияет на фармакокинетику препарата, поэтому корректировки дозы не требуется и в этом случае.

Печеночная недостаточность

У больных с печеночной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения (26,6; 35,3 и 46,1 часа для легкой, умеренной и тяжелой степени печеночной недостаточности по Чайлд-Пью, соответственно), по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (22,1 часа). Ввиду ограниченности фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.

Показания к применению

1. Профилактика инвазивных грибковых инфекций – при снижении иммунитета и повышенном риске развития таких инфекций, например у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии, а также у реципиентов

трансплантатов кроветворных стволовых клеток, получающих высокие дозы иммуносупрессоров.

2. **Лечение инвазивных грибковых инфекций:**
   - **Инвазивный кандидоз** или **кандидоз пищевода**, рефрактерные к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств.
   - **Инвазивный аспергиллез**, рефрактерный к амфотерицину В или итраконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств.
   - **Зигомикоз (мукормикоз)**, **криптококкоз**, рефрактерные к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости.
   - **Фузариоз**, рефрактерный к амфотерицину В, или при его непереносимости.
   - **Хромомикоз** и **мицетома**, рефрактерные к итраконазолу, или при его непереносимости.
   - **Кокцидиоидоз**, рефрактерный к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств.

Рефрактерностью считается прогрессирование инфекции или отсутствие улучшения состояния пациента после лечения в течение 7 дней (при кандидемии – в течение 3 дней, при кандидозе пищевода – в течение 14 дней, при других формах инвазивного кандидоза – 7 дней).

3. **Лечение орофарингеального кандидоза** – терапия первой линии у пациентов с заболеванием тяжелой степени или со сниженным иммунитетом, у которых не ожидается существенного эффекта от применения препаратов местного действия.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Совместное применение с алкалоидами спорыньи (в связи с риском повышения концентрации алкалоидов спорыньи в крови и развития эрготизма), субстратами CYP3A4 – терфенадином, астемизолом, цисапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови, последующего удлинения интервала QTc и, в редких случаях, развития пируэтной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*)), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – симвастатином, ловастатином и аторвастатином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови и развития рабдомиолиза).

С осторожностью
- При повышенной чувствительности к другим азольным соединениям в анамнезе.
- При тяжелом нарушении функции печени.
- При врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc; при кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью; при синусовой брадикардии; при диагностированных симптоматических аритмиях; при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc (кроме перечисленных в разделе «Противопоказания») – в связи с повышенным риском развития нарушений сердечного ритма.

Применение во время беременности и лактации

Информации о применении позаконазола у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на плод. Потенциальный риск для человека неизвестен. Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется применять эффективную контрацепцию во время лечения позаконазолом. Использование позаконазола во время беременности

противопоказано, если преимущества лечения для женщины значительно не перевешивают потенциальный риск для плода.
Позаконазол экскретируется с молоком у лактирующих крыс. Экскреция позаконазола с молоком у людей не изучена. При назначении позаконазола кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы
Внутрь; принимать во время еды. Пациенты, которые не могут совмещать прием препарата с обычной пищей, для улучшения абсорбции позаконазола должны принимать препарат одновременно с приемом жидких нутрицевтиков.
Перед употреблением суспензию необходимо тщательно взболтать.
1. Профилактика инвазивных грибковых инфекций
По 200 мг (5 мл) 3 раза в день. Продолжительность профилактического лечения зависит от длительности нейтропении у гематологических больных или выраженности иммуносупрессии у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток. Пациентам с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом профилактическое лечение Ноксафилом следует начинать за несколько дней до ожидаемого начала развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов до уровня более 500/мм^3.
2. Лечение инвазивных грибковых инфекций, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при непереносимости других противогрибковых лекарственных средств
По 400 мг (10 мл) 2 раза в день. Пациентам, которые не могут принимать препарат с едой или пищевыми добавками, рекомендуется принимать Ноксафил по 200 мг (5 мл) 4 раза в день. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента, выраженности иммунодефицита и эффективности проводимого лечения.
3. Лечение орофарингеального кандидоза
200 мг (5 мл) 1 раз в день – в первый день лечения (вводная доза), затем по 100 мг (2,5 мл) 1 раз в день в течение последующих 13 дней.
Лечение орофарингеального кандидоза, рефрактерного к итраконазолу и/или флюконазолу
По 400 мг (10 мл) 2 раза в день. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента и эффективности проводимого лечения.

Увеличение дозы Ноксафила свыше 800 мг в день не приводит к повышению эффективности лечения.

Применение при нарушении функции почек. Нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетических показателей, поэтому коррекции дозы при нарушении функции почек не требуется.
Применение при нарушении функции печени. Соответствующие фармакокинетические данные ограничены, поэтому рекомендации по коррекции дозы у данной группы пациентов не выработаны. У небольшого числа пациентов со сниженной функцией печени наблюдалось увеличение времени полувыведения позаконазола.

Побочное действие
В таблице приведены все связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях, включавших 2400 пациентов; из них 172 пациента получали позаконазол не менее 6 месяцев, а 58 пациентов получали позаконазол не менее 12 месяцев.
Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (6%) и головная боль (6%).

Побочные эффекты позаконазола классифицированы по частоте (*частые (>1/100, <1/10); нечастые (>1/1000, <1/100); редкие (>1/10000, <1/1000)*) и по убыванию тяжести в пределах каждой частотной группы.

Расстройства крови и лимфатической системы

Частые	Нейтропения
Нечастые	Тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия
Редкие	Гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, нарушение свертываемости крови, кровотечения (неуточненные)

Нарушения иммунной системы

Нечастые	Аллергическая реакция
Редкие	Синдром Стивенса-Джонсона, реакция повышенной чувствительности

Эндокринные расстройства

Редкие	Надпочечниковая недостаточность, снижение уровня гонадотропинов

Нарушения метаболизма и питания

Частые	Нарушение электролитного баланса, анорексия
Нечастые	Гипергликемия
Редкие	Почечно-канальцевый ацидоз

Психиатрические расстройства

Редкие	Психоз, депрессия

Расстройства нервной системы

Частые	Парестезия, головокружение, сонливость, головная боль
Нечастые	Судороги, нейропатия, гипестезия, тремор
Редкие	Обморок, энцефалопатия, периферическая нейропатия

Офтальмологические расстройства

Нечастые	Расплывчатое зрение
Редкие	Диплопия, скотома (дефект поля зрения)

Расстройства слуха и вестибулярного аппарата

Редкие	Нарушение слуха

Кардиологические расстройства

Нечастые	Удлинение интервала QTc/QT, отклонения в ЭКГ, пальпитация
Редкие	Пируэтная желудочковая тахикардия, внезапная смерть, желудочковая тахикардия, остановка сердца и дыхания, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда

Сосудистые расстройства

Нечастые	Повышение кровяного давления, понижение кровяного давления
Редкие	Нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен (неуточненный)

Расстройства органов дыхания, грудной клетки и средостения

Редкие	Легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит

Желудочно-кишечные расстройства

Частые	Рвота, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, вздутие живота
Нечастые	Панкреатит
Редкие	Желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника

Гепатобилиарные расстройства

Частые	Повышение функциональных показателей печени (включая АЛТ, АСТ, билирубин, щелочную фосфатазу, ГГТ)
Нечастые	повреждение гепатоцитов,
Редкие	Печеночная недостаточность, холестатический гепатит, холестаз,

гепатоспленомегалия, болезненность печени, астериксис (печеночный тремор)

Расстройства кожи и подкожных тканей

Частые Сыпь

Нечастые Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, алопеция

Редкие Везикулярная сыпь

Расстройства скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечастые Боль в спине

Расстройства почек и мочевых путей

Нечастые Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, повышение креатинина в крови

Редкие Интерстициальный нефрит

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез

Нечастые Нарушения менструального цикла

Редкие Боль в молочной железе

Общие расстройства

Частые Лихорадка, астения, утомление,

Нечастые отек, слабость, боль, озноб, недомогание

Редкие Отек языка, отек лица

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Нечастые Изменение сывороточных концентраций других лекарственных средств

Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменение концентрации других лекарственных средств, повышение печеночных ферментов, тошноту, сыпь и рвоту.
Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов, получавших позаконазол с целью профилактики инвазивных микозов, включали билирубинемию, повышение печеночных ферментов, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту.
Зарегистрирован единичный случай развития пируэтной желудочковой тахикардии у пациента, находившегося в тяжелом состоянии и имевшего множественные факторы риска, которые в совокупности могли привести к данному осложнению, такие как пальпитация, недавнее проведение кардиотоксической химиотреапии, гипокалиемия и гипомагниемия в анамнезе.
Редкие случаи развития гемолитико-уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры были отмечены, главным образом, у пациентов, которые дополнительно к лечению основного заболевания получали циклоспорин или такролимус с целью профилактики отторжения трансплантата.

Передозировка

У пациентов, получавших позаконазол в дозах до 1600 мг/день, не выявляли дополнительных нежелательных явлений по сравнению с теми, кто получал более низкие дозы. Случайная передозировка была зарегистрирована у одного пациента, который принимал препарат по 1200 мг 2 раза в день в течение 3 дней. Нежелательных явлений, связанных с передозировкой, у данного пациента отмечено не было.
Позаконазол не выводится при помощи гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на позаконазол

Позаконазол метаболизируется путем глюкуронирования УДФ (ферментативная реакция II фазы) и является субстратом для выведения р-гликопротеином (P-gp) *in vitro*. Таким образом, ингибиторы (например, верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, эритромицин и др.) или индукторы (например, рифампицин, рифабутин, определенные антиконвульсанты и др.) этого метаболического пути могут повышать или снижать, соответственно, концентрацию позаконазола в плазме.

Эфавиренц (400 мг, 1 раз в день) снижает Cmax (максимальную концентрацию в плазме) и AUC (площадь под фармакокинетической кривой) для позаконазола на 45% и 50% соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и эфавиренца, если преимущества такого применения не превышают его риска для данного пациента.

Рифабутин (300 мг, 1 раз в день) снижает Cmax и AUC для позаконазола на 57% и 51%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и рифабутина или сходных индукторов (например, рифампицина), если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента. (См. также ниже влияние позаконазола на уровень рифабутина в плазме.)

Фенитоин (200 мг, 1 раз в день) снижает Cmax и AUC для позаконазола на 41% и 50%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и фенитоина или сходных индукторов (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента.

Антагонисты Н2-рецепторов или ингибиторы протонной помпы: Концентрация позаконазола в плазме (Cmax и AUC) может снижаться на 39%, если позаконазол вводится совместно с циметидином (400 мг, 2 раза в день). Эффект связан с уменьшением абсорбции, вероятно, вторичной к снижению кислотности желудочного сока. Следует избегать совместного применения позаконазола и циметидина, если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента. Влияние других антагонистов Н2-рецепторов или ингибиторов протонной помпы, способных снижать кислотность желудочного сока в течение нескольких часов, на уровень позаконазола в плазме не изучено, однако из-за вероятного снижения биодоступности позаконазола следует, по возможности, избегать его совместного применения с этими препаратами.

Влияние позаконазола на другие лекарственные средства

Позаконазол является ингибитором CYP3A4. Введение позаконазола в дозе 200 мг 1 раз в день повышает содержание (AUC) мидазолама – субстрата CYP3A4 – на 83% после его внутривенного введения. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении позаконазола и субстратов изофермента CYP3A4, вводимых внутривенно, при этом может потребоваться снижение дозы субстратов изофермента CYP3A4. Влияние позаконазола на концентрацию субстратов CYP3A4 в плазме при их пероральном введении не изучено, но можно ожидать, что оно будет намного более выражено, чем при внутривенном введении субстратов. Если позаконазол применяют совместно с пероральными субстратами CYP3A4, которые при повышении концентрации в плазме могут вызывать серьезные нежелательные явления, то следует тщательно контролировать уровень субстратов изофермента CYP3A4 в крови и отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и, при необходимости, снижать их дозу.

Терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, галофантрин и хинидин (субстраты изофермента CYP3A4): Совместное применение терфенадина, астемизола, цисаприда, пимозида, галофантрина или хинидина с позаконазолом противопоказано, т.к. может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме, с последующим

удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пируэтной желудочковой тахикардии.

Алкалоиды спорыньи: Позаконазол может повышать концентрацию в крови алкалоидов спорыньи (эрготамина и дигидроэрготамина), что может привести к отравлению – эрготизму. Совместное применение алкалоидов спорыньи и позаконазола противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин и аторвастатин): Позаконазол может существенно повышать концентрацию в крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4. Во время лечения позаконазолом прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должен быть прекращен, поскольку повышение концентрации этих веществ в крови ассоциируется с развитием рабдомиолиза.

Алкалоиды барвинка: Позаконазол может повышать концентрацию в крови алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина), что может вызвать нейротоксические реакции. Поэтому следует избегать совместного применения позаконазола и алкалоидов барвинка, если преимущества комбинированной терапии не превышают ее риска для данного пациента. При необходимости совместного применения этих препаратов рекомендуется корректировать дозу алкалоида барвинка.

Рифабутин: Позаконазол повышает Cmax и AUC рифабутина на 31% и 72%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и рифабутина, если преимущества комбинированной терапии не превышают ее риска для данного пациента (см. выше о влиянии рифабутина на уровень позаконазола в плазме). При совместном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать формулу крови и наличие побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита).

Циклоспорин: У пациентов, перенесших пересадку сердца и принимающих стабильную дозу циклоспорина, позаконазол в дозе 200 мг 1 раз в день повышает концентрацию циклоспорина в крови, что требует снижения дозировки. В исследованиях по клинической эффективности были зарегистрированы случаи развития серьезных побочных эффектов, вызванных повышением концентрации циклоспорина в крови, включая нефротоксические реакции и один случай развития фатальной лейкоэнцефалопатии. Рекомендуется контролировать уровень циклоспорина в крови перед началом лечения позаконазолом, во время лечения и по его окончании, адаптируя, при необходимости, дозу циклоспорина.

Такролимус: Позаконазол повышает Cmax и AUC такролимуса (разовая доза - 0,05 мг/кг массы тела) на 121% и 358%, соответственно. В исследованиях по клинической эффективности были зарегистрированы случаи развития клинически значимого лекарственного взаимодействия, потребовавшие госпитализации и/или прекращения приема позаконазола. При назначении позаконазола пациентам, принимающим такролимус, доза последнего должна быть снижена (например, до 1/3 от текущей дозы). После начала совместного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Сиролимус: У здоровых добровольцев применение позаконазола (400 мг, 2 раза в день в течение 16 дней) повышает Cmax и AUC сиролимуса (2 мг, 1 раз в день) в среднем в 6,7 раза и 8,9 раз соответственно. При назначении лечения позаконазолом пациентам, принимающим сиролимус, доза последнего должна быть уменьшена (например, до 1/10 от принимаемой дозы). При этом необходимо часто мониторировать концентрацию сиролимуса в крови. Рекомендуется контролировать уровень сиролимуса в крови перед началом лечения позаконазолом, во время лечения и по его окончании, корректируя, при необходимости, дозу сиролимуса.

Зидовудин, ламивудин, ритонавир, индинавир: клинические исследования показали отсутствие клинически значимого взаимодействия зидовудина, ламивудина, ритонавира и индинавира с позаконазолом, в связи с чем коррекции их режима дозирования не требуется.

Антиретровирусные препараты: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает содержание этих антиретровирусных препаратов в крови. Пациенты, принимающие данные препараты совместно с позаконазолом, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением для выявления возможных токсических реакций.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы: Поскольку ингибиторы ВИЧ-протеазы являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает содержание этих антиретровирусных препаратов в крови. У здоровых добровольцев применение позаконазола (400 мг, 2 раза в день в течение 7 дней) повышает Cmax и AUC атазанавира (300 мг, 1 раз в день в течение 7 дней) в среднем в 2,6 раза и в 3,7 раза соответственно. Применение позаконазола у здоровых добровольцев (400 мг, 2 раза в день в течение 7 дней) повышает Cmax и AUC атазанавира в меньшей степени при совместном назначении с ритонавиром (300 мг атазанавира плюс 100 мг ритонавира, 1 раз в день в течение 7 дней) - в среднем в 1,5 раза и в 2,5 раза соответственно. Пациенты, принимающие данные препараты совместно с позаконазолом, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением для выявления возможных токсических реакций.

Мидазолам и другие бензодиазепины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4: Применение позаконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней повышает Cmax и AUC мидазолама (0,4 мг внутривенно, 1 раз в день) в среднем в 1,3 раза и в 4, 6 раза соответственно. Применение позаконазола в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней повышает Cmax и AUC мидазолама (при его внутривенном введении) в 1,6 раза и в 6,2 раза соответственно. Оба режима дозирования позаконазола увеличивают Cmax и AUC мидазолама, применяемого внутрь в дозе 2 мг 1 раз в день, в 2.2 раза и в 4,5 раза соответственно. Кроме того, применение позаконазола в дозах 200 мг и 400 мг увеличивает время полувыведения мидазолама примерно с 3-4 часов до 8-10 часов при совместном применении. Следует соблюдать осторожность при назначении бензодиазепинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, пациентам, получающим позаконазол.

Блокаторы кальциевых каналов, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин): При совместном применении с позаконазолом рекомендуется часто контролировать наличие побочных и токсических реакций, связанных с действием блокаторов кальциевых каналов, и, при необходимости, корректировать дозу этих препаратов.

Дигоксин: Введение других азолов сопровождается повышением содержания дигоксина. Поэтому позаконазол может также повышать концентрацию дигоксина в крови, в связи с чем, следует контролировать его уровень при совместном введении с позаконазолом и по окончании сочетанной терапии.

Сульфонилмочевина: У некоторых здоровых добровольцев при совместном применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, получающих препараты сульфонилмочевины и позаконазол.

Особые указания

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения системных грибковых инфекций.

До начала лечения необходимо получить у пациента материал для проведения микробиологического и других лабораторных исследований с целью выявления возбудителя заболевания. Лечение можно начинать, не дожидаясь получения результатов этих исследований, однако после их получения следует произвести коррекцию противогрибковой терапии, если необходимо.

Гиперчувствительность: Не имеется информации о перекрестной чувствительности между позаконазолом и другими противогрибковыми азольными соединениями. Следует соблюдать осторожность при назначении Ноксафила пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

Печеночная токсичность: В клинических исследованиях были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до умеренного повышения уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови) во время лечения позаконазолом. Эти реакции наблюдали, главным образом, у пациентов с тяжелыми фоновыми заболеваниями (например, онкогематологическими), они не были основанием для прекращения терапии. Повышение показателей функциональных печеночных тестов было обратимым и завершалось после прекращения терапии, а в некоторых случаях наблюдали нормализацию функциональных показателей до прекращения терапии. Необходимо соблюдать осторожность при назначении позаконазола пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У таких пациентов удлинение периода полувыведения препарата может привести к усилению его действия.

Контроль печеночной функции: Пациенты, у которых на фоне терапии Ноксафилом отмечено нарушение функции печени по данным лабораторного иссследования, должны находиться под клиническим наблюдением для предотвращения развития более серьезного повреждения печени. Наблюдение должно включать лабораторный контроль функции печени (в частности, определение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови).

Удлинение интервала QT: Некоторые азольные соединения вызывают удлинение интервала QT. Не следует вводить Ноксафил совместно с препаратами, являющимися субстратом для CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении Ноксафила пациентам с высоким риском нарушения сердечного ритма, например:

- при врожденном или приобретенном удлинении интервала QT,
- при наличии кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью,
- при синусовой брадикардии,
- при диагностированной симптоматической аритмии,
- при приеме медикаментов, удлиняющих интервал QT (иных, чем указано в разделе «Противопоказания»).

Следует контролировать электролитный баланс, особенно содержание калия, магния и кальция, и при необходимости, производить коррекцию перед началом и во время терапии позаконазолом.

Позаконазол является ингибитором CYP3A4 и, если пациент уже принимает *препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4*, то позаконазол должен применяться только в особых обстоятельствах.

Рифамициновые антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин), определенные антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и циметидин: Концентрация позаконазола может существенно снижаться при применении в комбинации с этими препаратами. Поэтому следует избегать их совместного применения с позаконазолом, если преимущества совместного применения не превышают риска для пациента.

В рекомендуемой суточной дозе Ноксафила содержится примерно 7 г глюкозы. Препарат не следует назначать пациентам с *синдромом мальабсорбции* (нарушенной абсорбцией глюкозы-галактозы).
Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с *выраженной дисфункцией желудочно-кишечного тракта*, которая может привести к снижению концентрации препарата в крови (например, при выраженной диарее или рвоте), ограничены. Таких пациентов следует тщательно наблюдать для своевременного выявления возможной активизации грибковой инфекции.
Данных о влиянии Ноксафила на *способность управлять автомобилем и другими механизмами* не имеется.
Применение в педиатрии
Эффективность и безопасность применения Ноксафила у детей в возрасте до 13 лет не установлены.

Форма выпуска
Суспензия для приема внутрь.
По 105 мл во флаконах темного стекла типа IV, закрывающихся навинчивающимися пластиковыми крышками, имеющими защиту от вскрытия флакона детьми. По 1 флакону вместе с дозировочной пластиковой ложкой, градуированной на 2,5 и 5 мл, и инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Название и юридический адрес производителя: Шеринг-Плау С.А.,
рю Луи Пастер, 14200, Эрувиль Сен-Клэр, Франция
(собственный филиал Шеринг-Плау Корпорейшн/США).
Дистрибьютор: Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Люцерн, Швейцария.
Претензии потребителей направлять в Представительство в России:
119048, Москва, ул. Усачева 33, строение 1, тел.: (495) 916-7100, факс (495) 916-7094.

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Глава Представительства
«Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ» Э.Воинг