ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
Ноксафил®

Регистрационный номер: ЛСР-004329/07

Изменение № 3

Срок введения изменений с "18" октября 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Фармакодинамика** *Механизм действия* Позаконазол ингибирует фермент ланостерол-14α-деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов. *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

Старая редакция	Новая редакция
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,*	продемонстрировал активность также против следующих микроорганизмов: *Candida* spp. (*C. dubliniensis, C. famata, C. guilliermondii, C. tropicalis, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Cryptococcus laurentii.* Однако эффективность и безопасность применения позаконазола при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, не были изучены непосредственно в клинических исследованиях. Ноксафил отличается широким спектром противогрибковой активности. Он действует против возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, включая штаммы, резистентные к другим противогрибковым средствам: • грибы рода *Candida* spp. (в 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) • грибы рода *Aspergillus* spp. (в т.ч. изолятов *Aspergillus* spp., резистентных к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В).

Старая редакция	Новая редакция
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	• возбудители зигомикоза, невосприимчивые к другим азольным противогрибковым средствам (например, *Absida* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.). Ноксафил продемонстрировал фунгицидную активность в экспериментах *in vitro* в отношении таких штаммов как: • *Aspergillus* spp., • диморфных грибов (*Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei, Coccidioides immitis),* • некоторых штаммов *Candida* spp.. *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. Случаи клинической эффективности позаконазола наблюдались при микозах, обусловленных устойчивыми

Старая редакция	Новая редакция
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.	к азольным противогрибковым средствам 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.
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 (см. Приложение 2).	**Побочное действие** В таблице приведены все связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные входе исследований позаконазола. Следует отметить, что среди пациентов, участвовавших в исследованиях позаконазола, были пациенты, которые принимали препарат не менее 6 или 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

Старая редакция	Новая редакция
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 химиотерапии, 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.	частотной группы (см. Приложение 2). Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменение концентрации других лекарственных средств, повышение активности ферментов печени, тошноту, сыпь и рвоту. Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов, получавших позаконазол с целью профилактики инвазивных микозов, включали гипербилирубинемию, повышение активности ферментов печени, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту. Были отмечены редкие случаи развития пируэтной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих позаконазол. 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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 противоэпилептические средства и др.) P-gp могут повышать или снижать, соответственно, концентрацию позаконазола в плазме. *Эфавиренз* (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 эфавиренза, 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 Р450 (например, рифампицина), если

Старая редакция	Новая редакция
преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента. (См. также ниже влияние позаконазола на уровень рифабутина в плазме.)	преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента. (См. также ниже влияние позаконазола на концентрацию 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.	*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 P450 (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента.
Антагонисты H2-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 H2-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	*Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы:* в случае приема позаконазола совместно с циметидином (400 мг, 2 раза в день), Cmax и AUC позаконазола может снижаться на 39%. 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 блокаторов H2-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы, способных снижать кислотность желудочного сока в течение нескольких часов, на концентрацию позаконазола в плазме не изучено, однако из-за вероятного снижения биодоступности

Старая редакция	Новая редакция
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*	позаконазола следует, по возможности, избегать его совместного применения с этими препаратами. Влияние позаконазола на другие лекарственные средства Позаконазол является ингибитором изофермента CYP3A4. Прием позаконазола в дозе 200 мг 1 раз в день повышает концентрацию (AUC) мидазолама – субстрата изофермента CYP3A4 – на 83% после его внутривенного введения. Следует соблюдать осторожность при совместном применении позаконазола и субстратов изофермента CYP3A4, вводимых внутривенно, при этом может потребоваться снижение дозы субстратов изофермента CYP3A4. Влияние позаконазола на концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме при их приеме внутрь не изучено, но можно ожидать, что оно будет намного более выражено, чем при внутривенном введении субстратов. Если позаконазол применяют совместно с субстратами изофермента CYP3A4, принимаемыми внутрь, которые при повышении концентрации в плазме могут вызывать серьезные нежелательные явления, то следует тщательно контролировать концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в крови и отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и, при необходимости, снижать их дозу.

Старая редакция	Новая редакция
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,	*Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин (субстраты изофермента CYP3A4)*: совместное применение терфенадина, астемизола, цизаприда, 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): применение позаконазола в дозе 50, 100 и 200 мг 1 раз в день в течение 13 дней повышает Cmax и AUC симвастатина (40 мг 1 раз в день) в среднем в 7,4-11,4 раза и в 5,7-10,6 раза соответственно. Повышение концентрации в крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может быть связано с развитием рабдомиолиза. Во время лечения позаконазолом необходимо рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов

Старая редакция	Новая редакция
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	ГМГ-КоА-редуктазы. Пациенты, принимающие статины совместно с позаконазолом, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением для выявления возможных токсических реакций. *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 концентрацию позаконазола в плазме). При совместном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать клеточный состав крови и наличие побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например,

Старая редакция	Новая редакция
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.	увеита). *Циклоспорин*: у пациентов, перенесших пересадку сердца и регулярно принимающих постоянную дозу циклоспорина, позаконазол в дозе 200 мг 1 раз в день повышает концентрацию циклоспорина в крови, что требует снижения дозы. 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 концентрацию 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

Старая редакция	Новая редакция
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	начала совместного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать концентрацию 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 концентрацию 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

Старая редакция	Новая редакция
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	концентрацию 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 концентрацию 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 применении 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,*

60594

Старая редакция	Новая редакция
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	*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 «медленных» 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 «медленных» кальциевых каналов, и, при необходимости, корректировать дозу этих

Старая редакция	Новая редакция
применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, получающих препараты сульфонилмочевины и позаконазол.	препаратов. *Дигоксин:* введение других азолов сопровождается повышением концентрации дигоксина в крови. Поэтому позаконазол может также повышать концентрацию дигоксина в крови, в связи с чем, следует контролировать его концентрацию при совместном применении с позаконазолом и по окончании сочетанной терапии. *Производные сульфонилмочевины:* у некоторых здоровых добровольцев при совместном применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, получающих производные сульфонилмочевины и позаконазол.

Координатор отдела
по работе с регуляторными органами Р.Н.Степанов

«14» мая 2010 г.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

60594