МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Ноксафил®

суспензия для приема внутрь 40 мг/мл

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» 210617 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства **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.	**Фармакологические свойства** **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.

№ 103044

Старая редакция	Новая редакция
В экспериментах *in vitro* позаконазол 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. штаммы *C. albicans*, резистентные к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу), • *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентные или менее чувствительные к флуконазолу, • *C. lusitaniae*, резистентные или менее чувствительные к амфотерицину В, • грибы рода *Aspergillus* spp. (в т.ч. изоляты *Aspergillus* spp., резистентные к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В), • возбудители зигомикоза,	В экспериментах *in vitro* позаконазол 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. штаммы *C. albicans*, резистентные к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу), • *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентные или менее чувствительные к флуконазолу, • *C. lusitaniae*, резистентные или менее чувствительные к амфотерицину В, • грибы рода *Aspergillus* spp. (в т.ч. изоляты *Aspergillus* spp., резистентные к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В), • возбудители зигомикоза,

Старая редакция	Новая редакция
невосприимчивые к другим азольным противогрибковым средствам (например, *Absida* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.).	невосприимчивые к другим азольным противогрибковым средствам (например, *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.).
Ноксафил® продемонстрировал фунгицидную активность в экспериментах *in vitro* в отношении таких штаммов как: • *Aspergillus* spp., • диморфные грибы (*Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei, Coccidioides immitis),* • некоторые штаммы *Candida* spp.	Ноксафил® продемонстрировал фунгицидную активность в экспериментах *in vitro* в отношении таких штаммов как: • *Aspergillus* spp., • диморфные грибы (*Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei, Coccidioides immitis),* • некоторые штаммы *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 к азольным противогрибковым средствам или амфотерицину В возбудителями,	*Устойчивость* В лабораторных условиях не удалось получить штаммы *C. albicans*, устойчивые 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 к азольным противогрибковым средствам или амфотерицину В возбудителями,

103044

Старая редакция	Новая редакция
против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к позаконазолу не установлены.	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	*Одновременное применение 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.	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	**Фармакокинетика**
Абсорбция	*Всасывание*
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.	Продолжительность абсорбции позаконазола составляет, в среднем, от 3 до 5 часов. Позаконазол отличается линейной фармакокинетикой при однократном или многократном применении в дозах до 800 мг. При применении 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.	Разделение приема суточной дозы позаконазола на два этапа (прием два раза в сутки по 400 мг) приводит к увеличению фармакокинетических показателей на 184% по сравнению с однократным приемом 800 мг.
Влияние пищи на абсорбцию при	*Влияние пищи на абсорбцию при*

Старая редакция	Новая редакция
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 конъюгаты 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),	*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 конъюгаты позаконазола и небольшая доля окисленных (через CYP450) метаболитов. Экскреция метаболитов через почки и через кишечник составляет примерно 17% от введенной дозы. *Выведение* Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 35 часов (от 20 до 66 часов),

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
Дети (моложе 18 лет)	*Дети (младше 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.	После приема позаконазола в суточной дозе 800 мг, разделенной на несколько приемов, концентрация препарата в плазме у пациентов 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)	В клиническом исследовании с участием 136 детей в возрасте от 11 месяцев до 17 лет с нейтропенией, получавших позаконазол, около 50% соответствовали предварительно заданным критериям (на 7 день лечения C_{avg} между 500 нг/мл и 2500 нг/мл).
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.	В целом экспозиция, как правило, была выше у детей старшей возрастной группы (от 7 лет и младше 18 лет) по сравнению с таковой у детей младшей возрастной группы (от 2 лет и младше 7 лет) (см. таблицу 1).
Пол	
Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различается. Нет необходимости	

Старая редакция	Новая редакция
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	Таблица 1. Распределение C_{avg} в соответствии с дозой и возрастной группой на 7 день лечения в клиническом исследовании P03579

Доза	Возрастная группа	N	C_{avg} (нг/мл)				
			<200	200 - <500	**500 - <2500**	2500 - <3650	>3650
12 мг/кг (разделенных на прием 2 раза в сутки)	От 2 до <7 лет	16	19% (3/16)	44% (7/16)	**31% (5/16)**	6% (1/16)	0
	От 7 до <18 лет	14	14% (2/14)	21% (3/14)	**65% (9/14)**	0	0
18 мг/кг (разделенных на прием 2 раза в сутки)	От 2 до <7 лет	12	25% (3/12)	25% (3/12)	**50% (6/12)**	0	0
	От 7 до <18 лет	12	8% (1/12)	25% (3/12)	**50% (6/12)**	8% (1/12)	8% (1/12)
18 мг/кг (разделенных на прием 3 раза в сутки)	От 2 до <7 лет	5	20% (1/5)	20% (1/5)	**60% (3/5)**	0	0
	От 7 до <18 лет	10	20% (2/10)	0	**80% (8/10)**	0	0
12 мг/кг (разделенных на прием 3 раза в сутки)	От 3 месяцев до <2 лет	1	0	100% (1/1)	**0**	0	0

Числа в круглых скобках = (число пациентов в категории/общее число пациентов).
Целевой диапазон значений C_{avg} (500-<2500 нг/мл) должен быть достигнут у ~90% пациентов для соответствия критериям успешного исследования.

Пожилые (≥65 лет)

У пожилых людей отмечено увеличение C_{max} (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

Старая редакция	Новая редакция
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.	Отмечено небольшое (на 16%) снижение AUC и C_{max} позаконазола у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидами. Корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется. *Почечная недостаточность* При однократном приеме 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 пациентов 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

Старая редакция	Новая редакция
	(22,1 часа). Ввиду ограниченности фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Шеринг-Плау С.А., Франция	**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ **Произведено:** Патеон Инк., Канада Patheon Inc., Canada Whitby Operations, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada L1N 5Z5 **Упаковано:** 1. Шеринг-Плау С.А., Франция Schering-Plough S.A., France 2, rue Louis Pasteur, 14200 Herouville-Saint-Clair, France 2. Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия Schering-Plough Labo N.V., Belgium Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium 3. Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29. **Выпускающий контроль качества:** 1. Шеринг-Плау С.А., Франция Schering-Plough S.A., France 2, rue Louis Pasteur, 14200 Herouville-Saint-Clair, France 2. Открытое акционерное общество	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** **Произведено:** Патеон Инк., Канада Patheon Inc., Canada Whitby Operations, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada L1N 5Z5 **Упаковано:** 1. Шеринг-Плау С.А., Франция Schering-Plough S.A., France 2, rue Louis Pasteur, 14200 Herouville-Saint-Clair, France 2. Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия Schering-Plough Labo N.V., Belgium Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium 3. Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29. **Выпускающий контроль качества:** 1. Шеринг-Плау С.А., Франция Schering-Plough S.A., France 2, rue Louis Pasteur, 14200 Herouville-Saint-Clair, France 2. Акционерное общество «Химико-

Старая редакция	Новая редакция
«Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:** ООО "МСД Фармасьютикалс" ул. Павловская, д. 7, стр. 1 г. Москва, Россия, 115093 тел.: (495) 916-71-00 факс: (495) 916-70-94	фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:** ООО «МСД Фармасьютикалс» ул. Павловская, д. 7, стр. 1 г. Москва, Россия, 115093 тел.: (495) 916-71-00 факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.В. Иванова

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 7