ЛСР-004329/07-110719

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Ноксафил®

суспензия для приема внутрь 40 мг/мл

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 9

Дата внесения Изменения «____» 11 07 19 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 **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.

113584

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, невосприимчивые к другим азольным противогрибковым средствам (например,	В **экспериментах *in vitro*** позаконазол продемонстрировал активность также против следующих дрожжевых и плесневых грибов: *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,* штаммов *Pichia,* и *Trichosporon, Aspergillus sydowii, Bjerkandera adusta, Blastomyces dermatitidis, Epidermophyton floccosum, Paracoccidioides brasiliensis, Scedosporium apiospermum, Sporothrix schenckii, Wangiella dermatitidis* и штаммов *Absidia, Apophysomyces, Bipolaris, Curvularia, Microsporum, Paecilomyces, Penicillium* и *Trichophyton.* Однако эффективность и безопасность применения позаконазола при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, не были изучены непосредственно в клинических исследованиях. **Резистентные штаммы дрожжевых и плесневых грибов.** Ноксафил® проявляет противогрибковую активность широкого спектра действия против дрожжевых и плесневых грибов, включая штаммы, которые обычно не реагируют на терапию азольными препаратами, или устойчивы к другим противогрибковым средствам: грибы рода *Candida* spp. (в т.ч. штаммы *C. albicans*, резистентные к флуконазолу, итраконазолу и

113584

Старая редакция	Новая редакция
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. *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, против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к позаконазолу	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, невосприимчивые к другим азольным противогрибковым средствам (например, *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.). *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

113584

Старая редакция	Новая редакция
не установлены. *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. **Фармакокинетика** *Всасывание* 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 сутки 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	амфотерицину В возбудителями, против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к позаконазолу не установлены. *Значения эпидемиологических точек отсечения (ECOFF) для Aspergillus spp.* Значения ECOFF для позаконазола, которые отличают популяцию дикого типа от изолятов с приобретенной резистентностью, были определены по методологии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Значения EUCAST ECOFF: • *Aspergillus flavus*: 0,5 мг/л • *Aspergillus fumigatus*: 0,25 мг/л • *Aspergillus nidulans*: 0,5 мг/л • *Aspergillus niger*: 0,5 мг/л • *Aspergillus terreus*: 0,25 мг/л В настоящее время недостаточно данных для установки клинических пограничных значений для *Aspergillus* spp. Значения ECOFF не приравнивают к клиническим пограничным значениям. *Пограничные значения* Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) по EUCAST для позаконазола [чувствительный (S); устойчивый (R)]: • *Candida albicans*: S ≤0,06 мг/л, R >0,06 мг/л • *Candida tropicalis*: S ≤0,06 мг/л,

Старая редакция	Новая редакция
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), 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	R >0,06 мг/л • *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 мг/л, R >0,06 мг/л В настоящее время недостаточно данных для установки клинических пограничных значений для других штаммов Candida. *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. **Фармакокинетика** *Всасывание* 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 сутки по 400 мг) приводит к увеличению фармакокинетических показателей на 184% по сравнению с однократным приемом 800 мг.

Старая редакция	Новая редакция
составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается через 7–10 дней многократного применения препарата. <u>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</u> *Дети (младше 18 лет)* 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. 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). 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). 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 (раз- | От 2 до | 16 | 19% | 44% | **31%** | 6% | 0 |	*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 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 ($t_{½}$) составляет 35 часов (от 20 до 66 часов), а

Старая редакция								Новая редакция
деленных на прием 2 раза в сутки)	<7 лет		(3/16)	(7/16)	**(5/16)**	(1/16)		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.
	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

Отмечено небольшое (на 16%) снижение AUC и C_{max} позаконазола у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидами. Корректировки дозы в зависимости от расовой

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети (младше 18 лет)

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.

В клиническом исследовании с участием 136 детей в возрасте от 11 месяцев до 17 лет с нейтропенией, получавших позаконазол в суточной дозе не более 18 мг/кг, разделенной на три приема в сутки, около 50% соответствовали предварительно заданным критериям (на 7 день лечения C_{avg} (средняя концентрация в равновесном состоянии) между 500 нг/мл и 2500 нг/мл).

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

Старая редакция	Новая редакция
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 (22,1 часа). Ввиду ограниченности фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.	группы (от 2 лет и младше 7 лет). *Пожилые (≥65 лет)* У пожилых людей отмечено увеличение C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) (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 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} (клиренс креатинина) ≥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

Старая редакция	Новая редакция
	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 (27; 35,3 и ~43 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.
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	**С осторожностью** - При повышенной чувствительности к другим азольным соединениям в анамнезе. - При 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

Старая редакция	Новая редакция
перечисленных в разделе «Противопоказания») – в связи с повышенным риском нарушения сердечного ритма.	перечисленных в разделе «Противопоказания») – в связи с повышенным риском нарушения сердечного ритма.
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 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	**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.) этих путей клиренса могут повышать или снижать, соответственно, концентрацию позаконазола в плазме, соответственно. *Рифабутин* (300 мг, 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC для позаконазола на 57% и 51% соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина или сходных индукторов Р450 (например, рифампицина), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента. (см. также ниже влияние позаконазола на концентрацию рифабутина в плазме крови). *Эфавиренз* (400 мг, 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC (площадь под фармакокинетической кривой) для позаконазола на 45% и 50% соответственно. Следует избегать

Старая редакция	Новая редакция
(например, рифампицина), если преимущества совместного применения не превышают 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 Р450 (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если преимущества совместного применения не превышают риска для данного пациента. *Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы:* в случае приема позаконазола совместно с циметидином (400 мг, 2 раза в день) Cmax и AUC позаконазола могут 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 Н2-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 позаконазола следует по	одновременного применения позаконазола и эфавиренза, если польза такого применения не превышает риска для данного пациента. *Фосампренавир:* одновременное применение фосампренавира и позаконазола может привести к снижению концентрации позаконазола в плазме крови. Если необходимо одновременное применение, рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции. Повторное применение фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки х 10 дней) снижает C_{max} и AUC позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (при приеме 200 мг 1 раз в сутки в первый день, 200 мг 2 раза в сутки на второй день, далее 400 мг 2 раза в сутки х 8 дней) на 21% и 23% соответственно. Влияние позаконазола на уровень фосампренавира при назначении фосампренавира одновременно с ритонавиром неизвестно. *Фенитоин* (200 мг, 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC для позаконазола на 41% и 50% соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и фенитоина или сходных индукторов Р450 (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента. *Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы:*

113584

Старая редакция	Новая редакция
возможности избегать его совместного применения с этими препаратами. *Фосампренавир:* совместное применение фосампренавира и позаконазола может привести к снижению концентрации позаконазола в плазме крови. Если необходимо совместное применение, рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции. Повторный прием фосампренавира (700 мг 2 раза в день х 10 дней) снижает Cmax и AUC позаконазола (при приеме 200 мг 1 раз в день в первый день, 200 мг 2 раза в день на второй день, далее 400 мг 2 раза в день х 8 дней) на 21% и 23% соответственно. 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.	в случае применения позаконазола одновременно с циметидином (400 мг, 2 раза в сутки) C_{max} и AUC позаконазола могут снижаться на 39%. Эффект связан с уменьшением абсорбции, вероятно, вторичной к снижению кислотности желудочного сока. Следует по возможности избегать одновременного применения позаконазола и блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов. Также одновременное применение 400 мг позаконазола с эзомепразолом (40 мг 1 раз в сутки) снижает C_{max} и AUC на 46% и 32% соответственно, по сравнению с применением 400 мг позаконазола отдельно. Следует по возможности избегать одновременного применения позаконазола с ингибиторами протонной помпы. *Влияние пищи* Абсорбция позаконазола значительно увеличивается при приеме с пищей (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»). Влияние позаконазола на другие лекарственные средства Позаконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение позаконазола с субстратами изофермента CYP3A4 может привести к значительному увеличению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4, примером чего является влияние позаконазола на такролимус, сиролимус, атазнавир и мидазолам, как указанно ниже. Следует

Старая редакция	Новая редакция
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. *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 в основном изоферментом CYP3A4* (например, симвастатин, ловастатин и аторвастатин): применение позаконазола в дозе 50, 100 и 200 мг 1 раз в	соблюдать осторожность при одновременном применении позаконазола и субстратов изофермента CYP3A4, вводимых внутривенно, при этом может потребоваться снижение дозы субстратов изофермента CYP3A4. Если позаконазол применяют одновременно 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/или отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и, при необходимости, снижать их дозу. Было проведено несколько исследований по изучению лекарственных взаимодействий с участием здоровых добровольцев, у которых при этом была отмечена более высокая экспозиция позаконазола, по сравнению с пациентами, получающими такую же дозу. Влияние позаконазола на субстраты изофермента CYP3A4 у пациентов может быть несколько ниже, чем у здоровых добровольцев, и ожидается, что оно будет отличаться между пациентами в связи с различиями в экспозиции позаконазола у пациентов. Влияние одновременного применения позаконазола на концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови также может отличаться у пациентов, кроме случаев, когда позаконазол принимают вместе с едой в строго стандартизированных

Старая редакция	Новая редакция
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. Совместное применение позаконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых в основном изоферментом CYP3A4, противопоказано. *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	условиях, учитывая большое влияние пищи на экспозицию позаконазола (см. раздел «Фармакологические свойства»). *Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин (субстраты изофермента CYP3A4)*: одновременное 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 QTc и, в редких случаях, развитием пируэтной желудочковой тахикардии (см. раздел «Противопоказания»). *Алкалоиды спорыньи*: позаконазол может повышать концентрацию в плазме крови алкалоидов спорыньи (эрготамина и дигидроэрготамина), что может привести к отравлению — эрготизму. Одновременное применение алкалоидов спорыньи и позаконазола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин и аторвастатин)*: позаконазол может существенно повышать концентрацию в плазме крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых изоферментом CYP3A4. Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должно быть прекращено при лечении позаконазолом, т.к. повышение

Старая редакция	Новая редакция
побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, 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 начала совместного	концентрации в плазме крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы было связано с развитием рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»). *Алкалоиды барвинка*: большинство алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) являются субстратами CYP3A4. Одновременное применение азольных противогрибковых средств, включая позаконазол, с винкристином было сопряжено с серьезными нежелательными явлениями (см. раздел «Особые указания»). Позаконазол может повышать концентрацию алкалоидов барвинка в плазме крови, что может вызвать нейротоксические и другие серьезные нежелательные явления. Таким образом, применение азольных противогрибковых препаратов, в том числе позаконазола, у пациентов, принимающих алкалоиды барвинка, включая винкристин, возможно только при отсутствии альтернативной противогрибковой терапии. *Рифабутин*: позаконазол повышает C_{max} и AUC рифабутина на 31% и 72% соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина, если польза комбинированной терапии не превышает ее риска для данного пациента (см. выше о влиянии рифабутина на концентрацию позаконазола в плазме). При одновременном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать клеточный состав крови и наличие

Старая редакция	Новая редакция
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, индинавир*: клинические исследования показали отсутствие клинически значимого взаимодействия зидовудина, ламивудина и индинавира с позаконазолом, в связи с чем коррекции их режима дозирования не требуется. *Антиретровирусные препараты*: поскольку ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает концентрацию этих антиретровирусных препаратов в	побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита). *Сиролимус*: у здоровых добровольцев повторное применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг, 2 раза в сутки в течение 16 дней) повышает C_{max} и AUC сиролимуса (2 мг, 1 раз в сутки) в среднем в 6,7 раза и 8,9 раз (в диапазоне от 3,1 до 17,5 раз) соответственно. Влияние позаконазола на сиролимус у пациентов не установлено, однако предполагают, что оно будет различным, в связи с различной экспозицией позаконазола у пациентов. Одновременное применение позаконазола и сиролимуса не рекомендуется, его следует избегать при любой возможности. Если считается, что одновременное применение позаконазола и сиролимуса необходимо, то рекомендуется значительно снизить дозу сиролимуса в момент начала лечения позаконазолом, а также осуществлять тщательный мониторинг остаточных концентраций 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. Следует отметить, что связь между остаточной концентрацией сиролимуса и AUC меняется при одновременном применении с позаконазолом. В результате остаточные концентрации

Старая редакция	Новая редакция
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, метаболизируемые изоферментом CYP3A4:* применение позаконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней повышает Cmax и $AUC_к$ мидазолама (0,4 мг	сиролимуса, которые снижаются до обычного терапевтического диапазона, могут снижаться до субтерапевтического уровня. Таким образом, остаточные концентрации, которые попадают в верхнюю границу обычного терапевтического диапазона, должны быть соблюдены, а также следует уделять особое внимание клиническим признакам и симптомам, лабораторным параметрам и результатам биопсии тканей. *Циклоспорин*: у пациентов, перенесших пересадку сердца и регулярно принимающих постоянную дозу циклоспорина, позаконазол в виде суспензии для приема внутрь в дозе 200 мг 1 раз в сутки 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. При назначении позаконазола пациентам, принимающим циклоспорин, дозу циклоспорина следует снизить (например, до 3/4 от текущей дозы). После начала одновременного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать концентрацию циклоспорина в крови и, при необходимости, корректировать его дозу. *Такролимус*: позаконазол повышает C_{max} и

Старая редакция	Новая редакция
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 препаратов. *Дигоксин:* введение других азолов сопровождается повышением концентрации дигоксина в крови. Поэтому позаконазол	AUC такролимуса (однократная 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 применения позаконазола. При назначении позаконазола пациентам, принимающим такролимус, доза последнего должна быть снижена (например, до 1/3 от текущей дозы). После начала одновременного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу. *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 в виде суспензии для приема внутрь (400 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней) повышает C_{max} и AUC атазанавира (300 мг, 1 раз в сутки в течение 7 дней) в среднем в 2,6 раза и в 3,7 раза (в диапазоне от 1,2 до 26 раз) соответственно. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь у здоровых добровольцев (400 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней) при одновременном применении

Старая редакция	Новая редакция
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.	атазанавира с ритонавиром (300 мг атазанавира плюс 100 мг ритонавира, 1 раз в сутки в течение 7 дней) повышает C_{max} и AUC атазанавира в среднем в 1,5 раза и в 2,5 раза (в диапазоне от 0,9 до 4,1 раз) соответственно. Добавление позаконазола к лечению атазанавиром или атазанавиром в сочетании с ритонавиром вызывало повышение уровня билирубина в плазме. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений и токсических реакций со стороны антиретровирусных препаратов, являющихся субстратами CYP3A4, во время их одновременного применения с позаконазолом. *Мидазолам и другие бензодиазепины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4:* Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) у здоровых добровольцев повышает экспозицию (AUC) мидазолама (0,05 мг/кг массы тела, внутривенно) на 83%. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) у здоровых добровольцев повышает C_{max} и AUC мидазолама (0,4 мг внутривенно, 1 раз в сутки) в среднем в 1,3 раза и в 4,6 раза (в диапазоне от 1,7 до 6,4 раз) соответственно. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) повышает C_{max} и AUC мидазолама (при его внутривенном введении) в 1,6 раза

Старая редакция	Новая редакция
	и в 6,2 раза (в диапазоне от 1,6 до 7,6 раз) соответственно. Оба режима дозирования позаконазола увеличивают C_{max} и AUC мидазолама, применяемого внутрь (2 мг 1 раз в сутки), в 2,2 раза и в 4,5 раза соответственно. Кроме того, применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг или 400 мг) увеличивает время полувыведения мидазолама примерно с 3–4 часов до 8–10 часов при одновременном применении. В связи с риском длительного седативного состояния рекомендуется корректировать дозу позаконазола при назначении бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама, триазолама, алпразолама), одновременно с позаконазолом (см. раздел «Особые указания»). *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин):* при одновременном применении с позаконазолом рекомендуется часто контролировать наличие побочных и токсических реакций, связанных с действием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, и, при необходимости, корректировать дозу этих препаратов. *Дигоксин:* применение других азолов сопровождается повышением концентрации дигоксина в плазме крови. Следовательно, позаконазол может также повышать

Старая редакция	Новая редакция
	концентрацию дигоксина в плазме крови, в связи с чем следует контролировать концентрацию дигоксина при одновременном применении с позаконазолом и по окончании комбинированной терапии. *Производные сульфонилмочевины:* у некоторых здоровых добровольцев при одновременном применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов сахарным диабетом, получающих производные 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	**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:* отсутствует информация о перекрестной чувствительности между позаконазолом и другими противогрибковыми азольными соединениями. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ноксафил® пациентам с

Старая редакция	Новая редакция
гиперчувствительностью к другим азолам. *Печеночная токсичность:* при лечении позаконазолом были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до умеренного повышения активности 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. В редких случаях развивались более тяжелые реакции со стороны печени с летальным исходом. 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 исследования, должны находиться под клиническим наблюдением для предотвращения развития более	гиперчувствительностью к другим азолам. *Печеночная токсичность:* при лечении позаконазолом были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до умеренного повышения активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови и/или клинических признаков гепатита). Повышение показателей функциональных печеночных тестов было обратимым и завершалось после прекращения терапии, а в некоторых случаях наблюдали нормализацию функциональных показателей до прекращения терапии. В редких случаях развивались более тяжелые реакции со стороны печени с летальным исходом. Необходимо соблюдать осторожность при применении позаконазола у пациентов с нарушениями функции печени в связи с ограниченным опытом клинического применения и возможным повышением концентрации позаконазола в плазме крови у таких пациентов (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»). *Контроль печеночной функции*: следует контролировать показатели функции печени в начале и во время терапии позаконазолом. Пациенты, у которых на фоне терапии препаратом Ноксафил® отмечено нарушение функции печени по данным лабораторного исследования, должны находиться под клиническим наблюдением для

Старая редакция	Новая редакция
серьезного повреждения печени. Наблюдение должно включать лабораторный контроль функции печени (в частности, определение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови).	предотвращения развития более серьезного повреждения печени. Наблюдение должно включать лабораторный контроль функции печени (в частности, биохимические показатели функции печени и билирубин).
	Если клинические признаки и симптомы соответствуют развитию заболевания печени, следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Ноксафил®.
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»).	*Удлинение интервала QT:* некоторые азольные соединения вызывают удлинение интервала QT. Не следует применять препарат Ноксафил® одновременно с препаратами, являющимися субстратом для CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ноксафил® 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 применении препаратов, 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.	Следует контролировать электролитный баланс, особенно содержание калия, магния и кальция, и, при необходимости,
Позаконазол является ингибитором CYP3A4 и, если пациент уже принимает *препараты, метаболизируемые*	

Старая редакция	Новая редакция
изоферментом CYP3A4, то позаконазол должен применяться только в особых случаях. *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. <u>Применение в педиатрии</u> Эффективность и безопасность применения	производить коррекцию перед началом и во время терапии позаконазолом. *Винкристиновая токсичность:* одновременное применение винкристина и азольных противогрибковых препаратов, включая позаконазол, было сопряжено с нейротоксичностью и другими серьезными нежелательными явлениями, включая судороги, периферическую нейропатию, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и паралитическую кишечную непроходимость. Применение азольных противогрибковых препаратов, в том числе позаконазола, у пациентов, принимающих алкалоиды барвинка, включая винкристин, возможно только при отсутствии альтернативной противогрибковой терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Позаконазол является ингибитором CYP3A4 и, если пациент уже принимает *препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4,* то позаконазол должен применяться только в особых случаях (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *Мидазолам и другие бензодиазепины* В связи с риском длительного седативного состояния и возможного угнетения дыхательной функции одновременное применение позаконазола и любых бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама,

Старая редакция	Новая редакция
Ноксафила у детей в возрасте до 13 лет не установлены.	триазолама, алпразолама), должно быть рассмотрено только в случае явной необходимости. Рекомендуется корректировать дозу бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). *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 одновременного применения с позаконазолом, если польза одновременного применения не превышает риска для пациента. В рекомендуемой суточной дозе препарата Ноксафил® 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Применение в педиатрии Эффективность и безопасность применения препарата Ноксафил® у детей в возрасте до 13 лет не установлены.
Раздел отсутствует	**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами** Поскольку при применении позаконазола возможны некоторые нежелательные явления (такие как головокружение, сонливость и другие), которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, при выполнении вышеупомянутых действий следует соблюдать осторожность.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ **Произведено:** Патеон Инк., Канада Patheon Inc., Canada Whitby Operations, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada L1N 5Z5 **Упаковано/Выпускающий контроль качества:** Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** **Произведено:** Патеон Инк., Канада Patheon Inc., Canada 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada L1N 5Z5 **Упаковано/Выпускающий контроль качества:** Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия 142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Менеджер отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Е.В. Травина

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000006

113584