ЛСР-004329/07-011121

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ноксафил®

суспензия для приема внутрь 40 мг/мл

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 12 011121

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

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 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	**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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
(например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента.	(например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента.
Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы: 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.	*Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы:* 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.	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	*Влияние пищи*
Абсорбция позаконазола значительно увеличивается при приеме с пищей (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»).	Абсорбция позаконазола значительно увеличивается при приеме с пищей (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»).
Влияние позаконазола на другие лекарственные средства	Влияние позаконазола на другие лекарственные средства
Позаконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение позаконазола с субстратами	Позаконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение позаконазола с субстратами

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 условиях, учитывая большое влияние пищи на экспозицию позаконазола (см. раздел «Фармакологические свойства»).	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 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»).	*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»).	*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	*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин и*

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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	*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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита).	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 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	*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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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	*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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 концентрацию дигоксина в плазме крови, в связи с чем следует контролировать концентрацию дигоксина при одновременном применении с позаконазолом и по окончании комбинированной терапии. *Венетоклакс:* одновременное применение венетоклакса (субстрата CYP3A4) и позаконазола приводит к повышению C_{max} и $AUC_{0\text{-}INF}$ венетоклакса, что может увеличить токсичность венетоклакса (см. раздел «Особые указания»). *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	**Особые указания** Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения системных грибковых инфекций. До начала лечения необходимо получить у

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

140551

Старая редакция	Новая редакция
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 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 применять препарат Ноксафил® одновременно с препаратами, являющимися субстратом для CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ноксафил®	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 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 применять препарат Ноксафил® одновременно с препаратами, являющимися субстратом для CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ноксафил®

140551

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	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. *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

140551

Старая редакция	Новая редакция
лекарственными средствами»).	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»).	*Венетоклакс:* одновременное применение позаконазола и венетоклакса (субстрата CYP3A4) может увеличить токсичность венетоклакса, включая риск синдрома лизиса опухоли (СЛО) и нейтропении (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Для получения подробной информации обратитесь к инструкции по применению венетоклакса.
Мидазолам и другие бензодиазепины	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»).
В связи с риском длительного седативного состояния и возможного угнетения дыхательной функции одновременное применение позаконазола и любых бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама, триазолама, алпразолама), должно быть рассмотрено только в случае явной необходимости. Рекомендуется корректировать дозу бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	*Мидазолам и другие бензодиазепины*
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 связи с риском длительного седативного состояния и возможного угнетения дыхательной функции одновременное применение позаконазола и любых бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама, 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),

140551

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Применение в педиатрии</u> Эффективность и безопасность применения препарата Ноксафил® у детей в возрасте до 13 лет не установлены.	*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. <u>Применение в педиатрии</u> Эффективность и безопасность применения препарата Ноксафил® у детей в возрасте до 13 лет не установлены.

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Трофимова О.Б.

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ЦМЭЭЛС
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

140551