МИНЗДРАВ РОССИИ
110822
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ноксафил®

суспензия для приема внутрь 40 мг/мл

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 13

Дата внесения Изменения «____» 110822 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 **клинических исследованиях** позаконазол продемонстрировал активность против следующих микроорганизмов: *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii*, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp., *Fusarium* spp., *Ramichloridium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. В **экспериментах *in vitro*** позаконазол продемонстрировал активность также против	**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. В **экспериментах *in vitro*** позаконазол продемонстрировал активность также против

148779

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Следующие данные *in vitro* доступны, но их клиническая значимость неизвестна. В мониторинговом исследовании > 3 000 изолятов плесневых грибов 2010-2018 гг., 90 % грибов, не относящихся к виду *Aspergillus*, были продемонстрированы следующие *in vitro* значения минимальной подавляющей концентрации (МПК): *Mucorales* spp. (n=81) – 2 мг/л; *Scedosporium apiospermum/ S. boydii* (n=65) – 2 мг/л; *Exophiala dermatiditis* (n=15) – 0,5 мг/л и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) – 1 мг/л.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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*: 0,5 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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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*	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, R >0,06 мг/л • *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 мг/л, R >0,06 мг/л • *Candida dubliniensis*: 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*

Старая редакция	Новая редакция
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 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*	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 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*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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 составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается через 7–10 дней многократного применения препарата.	Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 35 часов (от 20 до 66 часов), а общий клиренс 32 л/ч. Препарат выводится преимущественно через кишечник (77%), при этом основная часть (66%) приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации — примерно 14% (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается через 7–10 дней многократного применения препарата.
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов	Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
Дети (младше 18 лет)	*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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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*	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 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. *Масса тела* Популяционная фармакокинетическая модель позаконазола в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток демонстрирует что клиренс позаконазола связан с массой тела. У пациентов с массой тела > 120 кг C_{av} снизилась на 25 % и

Старая редакция	Новая редакция
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 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	у пациентов с массой тела < 50 кг C_{av} снизилась на 19 %. Рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции у пациентов с массой свыше 120 кг. *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 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

Старая редакция	Новая редакция
фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.	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.

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

148779

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2