ЛП-№(000420)-(РГ-RU) от 07.07.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ноксафил, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: позаконазол

В каждом флаконе содержится 300 мг позаконазола.

В каждом миллилитре концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 18 мг позаконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, 462 мг (20 ммоль) в каждом флаконе (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Препарат Ноксафил показан к применению у взрослых для лечения следующих грибковых инфекций (см. раздел 5.1):

- инвазивный аспергиллез у пациентов, у которых инфекция рефрактерна к амфотерицину В или итраконазолу, а также у пациентов с непереносимостью вышеперечисленных препаратов;
- фузариоз у пациентов, у которых инфекция рефрактерна к амфотерицину В, а также у пациентов с непереносимостью амфотерицина В;
- хромобластомикоз и мицетома у пациентов, у которых инфекция рефрактерна к итраконазолу, а также у пациентов с непереносимостью итраконазола;
- кокцидиоидомикоз у пациентов, у которых инфекция рефрактерна к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу, а также у пациентов с непереносимостью вышеперечисленных препаратов.

Термин «рефрактерность» означает, что наблюдается прогрессирование инфекции или не достигается улучшения после 7 дней (минимально) проведения лечения с помощью терапевтических доз эффективного противогрибкового средства (средств).

Препарат Ноксафил также может применяться для профилактики инвазивных грибковых инфекций у взрослых, например, у следующих групп пациентов:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- пациенты, получающие химиотерапию для индукции ремиссии при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) или при миелодиспластических синдромах (МДС), которые могут вызывать длительную нейтропению, и при которых высок риск развития инвазивных грибковых инфекций;
- пациенты, которым была проведена трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и которые получают иммуносупрессивную терапию в высоких дозах по поводу конфликта «трансплантат против хозяина»; у этих пациентов высок риск развития инвазивных грибковых инфекций.

Информация по лечению орофарингеального кандидоза приводится в инструкции по медицинскому применению для препарата Ноксафил, суспензия для приема внутрь.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Начинать терапию позаконазолом имеет право только врач, имеющий достаточный опыт ведения пациентов с грибковыми инфекциями, а также проведения вспомогательной терапии у пациентов из группы высокого риска, которым позаконазол назначают в профилактических целях.

Режим дозирования

Препарат Ноксафил также выпускается в лекарственных формах для приема внутрь (Ноксафил, 100 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, и Ноксафил, 40 мг/мл, суспензия для приема внутрь). Рекомендован переход на лекарственный формы для приема внутрь, как только состояние пациента это позволит (см. раздел 4.4).

Рекомендованные режимы дозирования представлены в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендованные режимы дозирования в зависимости от показаний

Показания	**Доза и длительность терапии** (см. раздел 5.2)
Рефрактерные инвазивные грибковые инфекции (ИГИ)/Пациенты с ИГИ с непереносимостью терапии первой линии	В первый день нагрузочная доза составляет 300 мг препарата Ноксафил 2 раза в сутки, затем 300 мг 1 раз в сутки в течение последующего периода лечения. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания, от тяжести восстановительного периода после иммуносупрессивной терапии, а также от клинического ответа.
Профилактика ИГИ	В первый день нагрузочная доза составляет 300 мг препарата Ноксафил 2 раза в сутки, затем 300 мг 1 раз в сутки в течение последующего периода лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Длительность терапии зависит от скорости восстановления нейтрофилов после нейтропении или восстановления иммунного статуса пациента после перенесенной иммуносупрессивной терапии. У пациентов с острым миелобластным лейкозом или миелодиспластическим синдромом профилактический прием препарата Ноксафил следует начинать за несколько дней до предполагаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов до уровня более 500 клеток на мм^3.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин) ожидается накопление внутривенного носителя – бетадекса сульфобутилата натрия. Таким пациентам следует назначать препарат Ноксафил в лекарственных формах для приема внутрь, за исключением случаев, когда возможная польза применения препарата Ноксафил превышает риск для пациента. У таких пациентов уровень креатинина в сыворотке крови должен тщательно контролироваться (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

Данные о влиянии печеночной недостаточности (включая хроническое заболевание печени в стадии С по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику позаконазола ограничены, однако было отмечено увеличение системного воздействия в плазме, по сравнению с таковым у испытуемых с нормальной функцией печени, но при этом коррекции дозы при заболеваниях печени не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2). Данный препарат рекомендуется назначать с осторожностью, поскольку возможно увеличение концентрации позаконазола в плазме крови.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ноксафил у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Препарат Ноксафил не следует применять у детей в возрасте от 0 до 18 лет в связи с результатами, полученными в ходе доклинических исследований безопасности (см. раздел 5.3).

Способ применения

Внутривенно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Препарат Ноксафил перед применением необходимо развести (см. раздел 6.6).

Ноксафил следует вводить через центральную венозную магистраль, включая центральный венозный катетер, или установленный на периферии центральный катетер, путем медленной внутривенной инфузии продолжительностью около 90 минут (см. разделы 4.4 и 4.8).

Препарат Ноксафил нельзя использовать для болюсного введения.

Если центральный венозный катетер не установлен, то допускается произвести однократную инфузию через периферический венозный катетер. Если введение осуществляется через периферический венозный катетер, то длительность инфузии должна составлять около 30 минут, чтобы снизить вероятность развития нежелательных реакций в месте введения (см. раздел 4.8).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к позаконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с алкалоидами спорыньи (в связи с риском повышения концентрации алкалоидов спорыньи в плазме крови и развития эрготизма) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин, поскольку это может привести к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств и увеличению интервала QTc на ЭКГ и, в редких случаях, развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Одновременное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, такими как симвастатин, ловастатин и аторвастатин (в связи с риском повышения концентрации данных веществ в плазме крови и развития рабдомиолиза) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

До начала лечения необходимо получить у пациента материал для проведения микробиологического и других лабораторных исследований (включая гистопатологию) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Отсутствует информация о перекрестной чувствительности между позаконазолом и другими противогрибковыми азольными соединениями. Следует соблюдать осторожность при назначении позаконазола пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

Печеночная токсичность

При лечении позаконазолом были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до среднего повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина в сыворотке крови и/или клинических признаков гепатита). Повышение показателей функциональных печеночных тестов было обратимым после прекращения терапии, а в некоторых случаях наблюдали нормализацию функциональных показателей без прекращения приема препарата. В редких случаях развивались более тяжелые реакции со стороны печени с летальным исходом.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении позаконазола пациентам с нарушениями функции печени в связи с ограниченным опытом клинического применения и возможным повышением концентрации позаконазола в плазме крови у таких пациентов (см. разделы 4.2 и 5.2).

Контроль пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

Вследствие вариабельности экспозиции следует тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 5.2).

Контроль функции печени

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 QTc

Некоторые азольные соединения вызывают удлинение интервала QTc. Не следует применять позаконазол одновременно с препаратами, являющимися субстратом изофермента CYP3A4 и удлиняющими интервал QTc (см. разделы 4.3 и 4.4).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ноксафил пациентам с высоким риском нарушения сердечного ритма, например:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- при врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc,
- при кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью,
- при синусовой брадикардии,
- при диагностированной симптоматической аритмии,
- при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QTc (кроме тех, что указаны в разделе 4.3).

Следует контролировать электролитный баланс, особенно содержание калия, магния или кальция, и, при необходимости, производить коррекцию перед началом и во время терапии позаконазолом.

У пациентов средняя максимальная концентрация в плазме (C_{max}) после введения позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий была в 4 раза выше, по сравнению с таковой при введении суспензии для приема внутрь. При этом нельзя исключить повышенное влияние на интервал QTc. Особую осторожность следует проявлять в случаях периферического введения позаконазола, поскольку рекомендованная продолжительность инфузии, равная 30 минутам, может еще больше увеличить C_{max}.

Лекарственные взаимодействия

Позаконазол является ингибитором изофермента CYP3A4 и, если пациент уже принимает препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, то позаконазол должен применяться только в особых случаях (см. раздел 4.5).

Мидазолам и другие бензодиазипины метаболизируемые CYP3A4

В связи с риском развития длительной седации и возможного угнетения дыхательной функции одновременное назначение позаконазола с любыми бензодиазепинами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4 (например, мидазолам, триазолам, алпразолам), должно быть рассмотрено только в случае явной необходимости. Может потребоваться коррекция дозы бензодиазепина, который метаболизируется при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

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 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Токсичность венетоклакса

Одновременное применение позаконазола и венетоклакса (субстрата CYP3A4) может увеличить токсичность венетоклакса, включая риск синдрома лизиса опухоли (СЛО) и нейтропении (см. раздел 4.5). Для получения подробной информации обратитесь к инструкции по применению венетоклакса.

Рифамициновые антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин), определенные антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и эфавиренз

Концентрация позаконазола может значительно 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 (см. раздел 4.5).

Концентрация препарата в плазме крови

Концентрации позаконазола в плазме крови после применения препарата в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно выше, чем при применении позаконазола в виде суспензии для приема внутрь. Концентрации позаконазола в плазме крови после приема позаконазола у ряда пациентов могут возрастать с течением времени (см. раздел 5.2). Данные по безопасности при повышенном уровне концентрации позаконазола в плазме крови, который достигается при применении позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, в настоящее время ограничены.

Тромбоэмболические явления

Тромбоэмболические явления были идентифицированы как потенциальный риск для позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, однако подобных случаев в ходе клинических исследований зарегистрировано не было. В ходе клинических исследований были выявлены только случаи тромбофлебита. Следует проявлять осторожность при появлении любых симптомов тромбоэмболических явлений (см. разделы 4.8 и 5.3).

Содержание натрия

Данный препарат содержит 20 ммоль (или 462 мг) натрия на флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Ноксафил у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Приведенная ниже информация была получена на основании данных о применении позаконазола в виде суспензии для приема внутрь, а также первых данных о применении позаконазола в виде таблеток. Все лекарственные взаимодействия с позаконазолом в виде суспензии для приема внутрь, за исключением тех, которые влияют на всасывание позаконазола (за счет влияния на pH желудочного содержимого и на моторику желудка), расцениваются как релевантные в отношении позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Влияние других лекарственных средств на позаконазол

Позаконазол метаболизируется путем глюкуронирования уридин-5-дифосфата (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.) указанных путей метаболизма могут, соответственно, повышать или снижать концентрацию позаконазола в плазме.

Рифабутин

Рифабутин (300 мг 1 раз в сутки) снижал максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) позаконазола на 57% и 51% соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина или сходных индукторов (например, рифампицина), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента (см. также ниже о влиянии позаконазола на концентрацию рифабутина в плазме крови).

Эфавиренз

Эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки) снижал C_{max} и AUC 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 обострение грибковой инфекции. Повторное применение фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки х 10 дней) снижало 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 концентрацию фосампренавира при назначении фосампренавира с ритонавиром неизвестно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фенитоин

Фенитоин (200 мг 1 раз в сутки) снижал C_{max} и AUC позаконазола на 41% и 50% соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и фенитоина или сходных индукторов (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента.

Влияние позаконазола на другие лекарственные средства

Позаконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение позаконазола и субстратов изофермента CYP3A4 может привести к значительному увеличению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4, примером чего является влияние позаконазола на такролимус, сиролимус, атазнавир и мидазолам, как указано 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, которые предназначены для приема внутрь, и в отношении которых известно, что при увеличении их концентрации в плазме могут развиваться неприемлемые нежелательные реакции, то следует тщательно контролировать концентрацию в плазме препаратов – субстратов изофермента CYP3A4 и/или своевременно выявлять нежелательные реакции и, при необходимости, осуществлять коррекцию дозы.

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин (субстраты изофермента CYP3A4)

Одновременное применение позаконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином противопоказано, т.к. может привести к увеличению концентрации этих лекарственных средств в плазме, с последующим удлинением интервала QTc и, в редких случаях, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.3).

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 4.3).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 4.3).

Алкалоиды барвинка

Большинство алкалоидов барвинка (например, винкристин и винбластин) являются субстратами изофермента CYP3A4. Одновременное применение азольных противогрибковых средств, включая позаконазол, с винкристином было сопряжено с серьезными нежелательными явлениями (см. раздел 4.4). Позаконазол может повышать концентрацию алкалоидов барвинка в плазме крови, что может вызвать нейротоксические и другие серьезные нежелательные реакции. 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 для приема внутрь повышал 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 крови). При одновременном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать клеточный состав крови и развитие побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита).

Сиролимус

При повторном применении позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг 2 раза в сутки в течение 16 дней) у здоровых добровольцев отмечалось увеличение значений C_{max} и AUC сиролимуса (при однократном введении в дозе 2 мг) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 трансплантацию 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 с летальным исходом в результате развития 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 повышал 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 плазме крови. У здоровых добровольцев применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) повышало 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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) повышало 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 повышало 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 повышало 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) повышало 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 увеличивали 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 внутрь (200 мг и 400 мг) увеличивало 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 одновременном применении бензодиазепинов, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4 (например, мидазолама, триазолама, алпразолама) (см. раздел 4.4).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)

При одновременном применении с позаконазолом рекомендуется часто контролировать наличие нежелательных явлений и токсических реакций, связанных с действием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, и, при необходимости, корректировать дозу этих препаратов.

Дигоксин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 4.4).

Производные сульфонилмочевины

У некоторых здоровых добровольцев при одновременном применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, принимающих производные сульфонилмочевины и позаконазол.

Дети

Исследования взаимодействий позаконазола с другими лекарственными препаратами проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Информации о применении позаконазола у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Женщины детородного возраста, получающие терапию позаконазолом, должны использовать эффективные средства контрацепции. Позаконазол нельзя применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери явно превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Позаконазол экскретируется с молоком у лактирующих крыс (см. раздел 5.3). Экскреция позаконазола с грудным молоком у женщин не изучена. Поэтому до начала терапии позаконазолом грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Позаконазол не оказывал влияния на фертильность у крыс-самцов при дозах до 180 мг/кг (что в 2,8 раз превосходит концентрацию в плазме в равновесном состоянии у человека после применения 300 мг позаконазола внутривенно), а также у крыс-самок при дозе до 45 мг/кг (что в 3,4 раза превосходит концентрацию в плазме в равновесном состоянии у пациентов после применения 300 мг позаконазола внутривенно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Клинические данные о влиянии позаконазола на фертильность у человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Не проводилось исследований для оценки влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поскольку некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата, такие как головокружение, сонливость и другие, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, при выполнении вышеупомянутых действий следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции.

Данные по безопасности были взяты преимущественно из исследований препарата в форме суспензии для приема внутрь.

Препарат Ноксафил изучался у пациентов с ОМЛ и МДС, а также у пациентов после ТГСК с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) или при подозрении на это состояние. Максимальная длительность экспозиции при использовании концентрата для приготовления раствора для инфузий была меньше, чем при использовании суспензии для приема внутрь. Величина концентрации позаконазола в плазме крови при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий была больше, чем при применении суспензии для приема внутрь. Также при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий нельзя исключить большую частоту нежелательных реакций.

Резюме профиля безопасности

Позаконазол, концентрат для приготовления раствора для инфузий

В исходных исследованиях с участием здоровых добровольцев, которым однократно вводили дозу позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий продолжительностью 30 минут через периферический венозный катетер, такой способ введения был сопряжен с 12% возникновения реакции в месте введения (4% возникновения тромбофлебита). Многократное введение дозы через периферический венозный катетер, было сопряжено с нежелательными реакциями, такими как тромбофлебит (возникновение в 60%). Поэтому в ходе последующих исследований позаконазол вводили через центральный венозный катетер. Если же не было возможности использовать центральный венозный катетер, пациентам проводили одну инфузию продолжительностью 30 минут через периферический венозный катетер. Было установлено, что при периферической инфузии длительностью более 30 минут повышается частота нежелательных реакций в месте введения и тромбофлебита.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Безопасность позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий оценивали у 268 пациентов, включенных в клинические исследования. Пациенты были включены в несравнительное фармакокинетическое исследование и исследование безопасности позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий; позаконазол применялся для профилактики грибковых инфекций (Исследование P05520).

11 пациентов получали однократную дозу 200 мг позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 21 пациент получал 200 мг один раз в сутки в среднем до 14 дней и 237 пациент получал 300 мг в сутки в среднем до 9 дней. Отсутствуют данные по безопасности при применении в течение более 28 дней. Данные по безопасности у пожилых пациентов ограничены.

Наиболее частой сообщаемой нежелательной реакцией (>25%) возникающей в течение фазы внутривенного введения позаконазола в дозе 300 мг один раз в сутки была диарея (32%).

Наиболее частой нежелательной реакцией (>1%), предшествующей прекращению лечения позаконазолом в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, в дозе 300 мг один раз в сутки был ОМЛ (1%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены согласно системно-органному классу, классифицированы по частоте согласно следующим категориям: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1 000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1 000); очень редко (<1/10 000); частота не установлена (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции согласно системно-органному классу и частоте, в клинических исследованиях и/или при пострегистрационном применении*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	нейтропения
Нечасто:	тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт селезенки
Редко:	гемолитический уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, коагулопатия, кровотечения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	аллергическая реакция
Редко:	реакция гиперчувствительности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Эндокринные нарушения	
Редко:	надпочечниковая недостаточность, снижение уровня гонадотропинов в крови
Частота не установлена	псевдоальдостеронизм
Нарушения метаболизма и питания	
Часто:	нарушение электролитного баланса, анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия, гипомагниемия
Нечасто:	гипергликемия, гипогликемия
Психические нарушения	
Нечасто:	необычные сновидения, состояние спутанности сознания, расстройство сна
Редко:	психотическое расстройство, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	парестезия, головокружение, сонливость, головная боль, дисгевзия
Нечасто:	судороги, нейропатия, гипестезия, тремор, афазия, бессонница
Редко:	острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатия, периферическая нейропатия, синкопе
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто:	помутнение поля зрения, фотофобия, уменьшение остроты зрения
Редко:	диплопия, скотома
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Редко:	нарушение слуха
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто:	синдром удлинения интервала QT**, отклонения от нормы на ЭКГ**, сердцебиение, брадикардия, наджелудочковые экстрасистолы, тахикардия
Редко:	желудочковая тахикардия типа «пируэт», внезапная смерть, желудочковая тахикардия, прекращение сердечной деятельности и дыхания, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	
Часто:	гипертензия
Нечасто:	гипотензия, тромбофлебит, васкулит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Редко:	легочная эмболия, тромбоз глубоких вен
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто:	кашель, носовое кровотечение (эпистаксис), икота, заложенность носа, плевритная боль, тахипноэ
Редко:	легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто:	тошнота
Часто:	рвота, боль в животе, диарея, диспепсия, сухость во рту, скопление газов в желудке (флатуленция), запор, анально-ректальный дискомфорт
Нечасто:	панкреатит, вздутие живота, энтерит, дискомфорт в эпигастриальной области, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отек ротовой полости
Редко:	желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	повышенные показатели функциональных проб печени (повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, высокий уровень билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ))
Нечасто:	гепатоцеллюлярное поражение печени, гепатит, желтуха, гепатомегалия, холестаз, гепатотоксичность, нарушение функции печени
Редко:	печеночная недостаточность, холестатический гепатит, гепатоспленомегалия, болезненность печени при пальпации, астериксис
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	сыпь, зуд
Нечасто:	изъязвление полости рта, алопеция, дерматит, эритема, петехии
Редко:	синдром Стивенса-Джонсона, везикулезная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Нечасто:	боль в спине, боль в шее, скелетно-мышечная боль, боль в конечности
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нечасто:	острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови
Редко:	почечный канальцевый ацидоз, интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто:	нарушения менструального цикла
Редко:	боль в молочной железе
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто:	пирексия (лихорадка), астения, усталость
Нечасто:	отек, боль, озноб, недомогание, чувство дискомфорта в груди, непереносимость лекарственного препарата, ощущение тревоги, боль в месте инфузии, флебит в месте инфузии, тромбоз в месте инфузии, воспаление слизистых оболочек
Редко:	отек языка, отек лица
Лабораторные и инструментальные данные	
Нечасто:	изменение сывороточных концентраций других лекарственных средств, снижение уровня фосфора в крови, отклонения от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки

[*] На основании нежелательных реакций, наблюдавшихся при применении суспензии для приема внутрь, таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой и концентрата для приготовления раствора для инфузий.

[**] см. раздел 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В ходе пострегистрационного наблюдения поступило сообщение о случае развития тяжелого поражения печени с летальным исходом на фоне терапии позаконазолом (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Россия

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

тел.: +7 (499) 578-02-30, +7 (495) 698-45-38

Электронная почта: info@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка.

Случаев передозировки позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий до настоящего времени зарегистрировано не было.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших позаконазол в виде суспензии для приема внутрь, в дозах до 1600 мг в сутки, не было зарегистрировано каких-либо новых нежелательных реакций, помимо тех, которые отмечались у пациентов, получавших более низкие дозы.

Случайная передозировка была отмечена у одного пациента, который получал позаконазол в виде суспензии для приема внутрь, по 1200 мг 2 раза в сутки, в течение 3 дней. Никаких нежелательных реакций отмечено не было.

Позаконазол не выводится из организма посредством гемодиализа. Специальных методов терапии передозировки позаконазола не разработано. При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства для системного применения – производные триазола, код АТХ: J02AC04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Позаконазол ингибирует фермент ланостерол-14α-деметилазу, который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола.

Клиническая эффективность и безопасность

Микробиология

В экспериментах *in vitro* позаконазол продемонстрировал активность против следующих микроорганизмов: *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, Fusarium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. и *Rhizopus* spp. Микробиологические данные доказывают, что позаконазол активен в отношении *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. и *Rhizopus* spp., однако клинических данных,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

которыми исследователи располагают к настоящему времени, недостаточно, чтобы можно было оценить эффективность позаконазола против вышеназванных возбудителей.

Устойчивость

Были идентифицированы клинические изоляты со сниженной чувствительностью к позаконазолу. Основным механизмом развития резистентности является появление замен в целевом белке – CYP51.

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, 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

Использование комбинированной противогрибковой терапии не снижает эффективности ни позаконазола, ни других лекарственных средств; вместе с тем, к настоящему времени не были представлены клинические доказательства того, что комбинированная терапия является более эффективной.

Резюме результатов объединенного исследования позаконазола концентрата для приготовления раствора для инфузий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Исследование P05520 было организовано как несравнительное многоцентровое исследование для оценки фармакокинетических свойств, безопасности и переносимости позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий.

В Исследование P05520 было включено в общей сложности 279 испытуемых, в том числе 268 испытуемых, получивших, по крайней мере, одну дозу позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Когорта 0 была организована для оценки переносимости однократной дозы позаконазола, концентрата для приготовления раствора для инфузий, при его введении через центральную магистраль. Популяция испытуемых в Когортах 1 и 2 включала испытуемых с ОМЛ или МДС, которые недавно перенесли химиотерапию, и у которых развилась, или было подозрение, что развилась, значимая нейтропения.

В Когортах 1 и 2 оценивали две группы получавших разные дозировки препарата: 200 мг два раза в сутки в первый день, далее – 200 мг один раз в сутки (Когорта 1) или 300 мг два раза в сутки в первый день, далее – 300 мг один раз в сутки (Когорта 2).

В популяцию испытуемых Когорты 3 были включены: 1) пациенты с ОМЛ или МДС, которые недавно получали химиотерапию и у которых развилась, или было подозрение, что развилась, значимая нейтропения; или 2) пациенты, которые перенесли ТГСК и получали иммуносупрессивную терапию для профилактики или лечения РТПХ. Эти типы пациентов ранее изучались в ходе базового контролируемого исследования позаконазола в форме суспензии для приема внутрь. На основании результатов фармакокинетических исследований и исследований безопасности, полученных для Когорт 1 и 2, все испытуемые в Когорте 3 получали 300 мг препарата два раза в сутки – в первый день, а затем 300 мг один раз в сутки.

Средний возраст всей популяции испытуемых составлял 51 год (диапазон = 18–82 лет), 95% испытуемых принадлежали к европеоидной расе, главной этнической группой не являлись испытуемые латиноамериканского происхождения (92%), 55% были мужского пола. В ходе исследования терапию получали 155 (65%) пациентов с ОМЛ или МДС, и 82 (35%) пациента с ТГСК; это были первичные заболевания в момент включения в исследование.

Серийные пробы для фармакокинетического исследования отбирали в первый день, а затем, по достижении равновесной концентрации (на 14-й день), у всех пациентов из Когорт 1 и 2, и на 10-й день – у подгруппы пациентов из Когорты 3. Этот серийный фармакокинетический анализ показал, что у 94% пациентов, получавших 300 мг один раз в сутки, достигалась равновесная C_{av} в диапазоне от 500 до 2500 нг/мл (C_{av} – средняя равновесная концентрация позаконазола, вычисленная как AUC/временной интервал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

между введениями доз (24 часа)). Такая экспозиция была выбрана на основании фармакокинетических и фармакодинамических характеристик позаконазола в форме суспензии для приема внутрь. У пациентов, получавших 300 мг один раз в сутки, достигалась средняя равновесная C_{av}, равная 1500 нг/мл.

Резюме исследований позаконазола в форме суспензии для приема внутрь

Инвазивный аспергиллез

Эффективность позаконазола в форме суспензии для приема внутрь, в дозе 800 мг/сутки, разделенной на несколько приемов, оценивали в ходе несравнительного клинического исследования резервной терапии у пациентов при лечении инвазивного аспергиллеза рефрактерного к амфотерицину В (включая липосомальную лекарственную форму) или итраконазолу, а также у пациентов с непереносимостью этих лекарственных препаратов. Клинические исходы сравнивали с таковыми во внешней контрольной группе, составленной на основании ретроспективного обзора историй болезни. Внешняя контрольная группа включала 86 пациентов, получавших соответствующую терапию (как указано выше), преимущественно в то же время и в тех же медицинских учреждениях, что и пациенты, получавшие позаконазол. Большинство случаев аспергиллеза были расценены как рефрактерные к предшествующей терапии в обеих группах, получавших позаконазол (88%), и во внешней контрольной группе (79%).

Как представлено в Таблице 3, общая эффективность терапии (полный или частичный эффект) к концу курса терапии была отмечена у 42% пациентов, получавших позаконазол, и у 26% пациентов из внешней группы. Однако следует учесть, что данное исследование не являлось проспективным, рандомизированным и контролируемым исследованием, и потому все сравнения с внешней контрольной группой следует оценивать с осторожностью.

Таблица 3. Общая эффективность позаконазола в форме суспензии для приема внутрь по окончании лечения инвазивного аспергиллеза, по сравнению с таковой во внешней контрольной группе

	Позаконазол, суспензия для приема внутрь		Внешняя контрольная группа	
Общая эффективность	45/107	(42%)	22/86	(26%)
Эффективность в отношении отдельных видов возбудителей Все случаи заражения *Aspergillus* spp., подтвержденные микологическим анализом[1]	34/76	(45%)	19/74	(26%)
A. fumigatus	12/29	(41%)	12/34	(35%)
A. flavus	10/19	(53%)	3/16	(19%)
A. terreus	4/14	(29%)	2/13	(15%)
A. niger	3/5	(60%)	2/7	(29%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

[1] Включая другие грибы менее распространенных родов, а также случаи, когда род не был установлен.

Fusarium spp.

11 из 24 пациентов, у которых был подтвержден или возможен фузариоз, был достигнут эффект терапии при применении позаконазола, суспензии для приема внутрь, в дозе 800 мг/сутки, разделенной на несколько введений; при этом медиана длительности терапии составляла 124 дня, а максимальная длительность была равна 212 дням. Среди 18 пациентов, у которых была отмечена непереносимость терапии, или выявлялись инфекции, рефрактерные к амфотерицину В или к итраконазолу, 7 пациентов были признаны хорошо реагирующими на терапию.

Хромобластомикоз/Мицетома

9 из 11 пациентов были успешно излечены с помощью позаконазола, суспензии для приема внутрь в дозе 800 мг/сутки, разделенной на несколько введений; при этом медиана длительности терапии составляла 268 дней, а максимальная длительность была равна 377 дням. У 5 из этих пациентов был диагностирован хромобластомикоз, вызванный *Fonsecaea pedrosoi*, а у 4 – мицетома, которая чаще всего вызывалась возбудителями рода *Madurella*.

Кокцидиоидоз

11 из 16 пациентов были успешно излечены (к концу курса терапии было зарегистрировано полное или частичное исчезновение симптомов, выявлявшихся до начала терапии) с помощью позаконазола, суспензии для приема внутрь, в дозе 800 мг/сутки, разделенной на несколько введений; при этом медиана длительности терапии составляла 296 дней, а максимальная длительность терапии была равна 460 дням.

Профилактика инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) (Исследования C/I98-316 и P01899)

Было проведено два рандомизированных, контролируемых, профилактических исследования с участием пациентов из группы высокого риска развития инвазивных грибковых инфекций.

Исследование C/I98-316 было организовано как двойное, слепое, рандомизированное исследование, в ходе которого позаконазол, суспензию для приема внутрь (200 мг три раза в сутки) сравнивали с флуконазолом в капсулах (400 мг один раз в сутки), при применении у пациентов – реципиентов трансплантата аллогенных гематопоэтических стволовых клеток, у которых развилась РТПХ. Первичной конечной точкой эффективности являлась частота доказанных/вероятных случаев ИГИ через 16 недель после рандомизации, что определялось независимой, слепой, внешней экспертной комиссией. Ключевой вторичной конечной точкой являлась частота доказанных/вероятных случаев ИГИ в период

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

проведения терапии (интервал между первой дозой и последней дозой изучаемого лекарственного средства плюс 7 дней). У большинства пациентов, включенных в исследование (377 из 600, 63%), выявлялась острая стадия 2 или 3, или хронический экстенсивный (195 из 600, 32,5%) РТПХ в начале лечения. Средняя длительность терапии составляла 80 дней при применении позаконазола, и 77 дней – при применении флуконазола.

Исследование P01899 было организовано как рандомизированное, слепое для исследователей, проводящих оценку, исследование в ходе которого препарат позаконазол, суспензия для приема внутрь (200 мг три раза в сутки) сравнивали с флуконазолом в форме суспензии для приема внутрь (400 мг один раз в сутки), или с итраконазолом в форме раствора для приема внутрь (200 мг два раза в сутки) при применении у пациентов с нейтропенией, получавших цитотоксичную химиотерапию по поводу ОМЛ или МДС. Первичной конечной точкой эффективности являлась частота доказанных/вероятных случаев ИГИ, что определялось независимой, слепой, внешней экспертной комиссией в течение периода проведения терапии. Ключевой вторичной конечной точкой являлась частота доказанных/вероятных случаев ИГИ через 100 дней после рандомизации. Впервые поставленный диагноз ОМЛ являлся наиболее частым основным заболеванием (435 из 602, 72%). Средняя длительность терапии составляла 29 дней при применении позаконазола, и 25 дней – при применении флуконазола/итраконазола.

В обоих профилактических исследованиях аспергиллез являлся наиболее частой прорывной инфекцией. В Таблицах 4 и 5 приводятся результаты обоих этих исследований. Прорывных инфекций, вызванных *Aspergillus*, отмечалось меньше у пациентов, получавших профилактику позаконазолом, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Таблица 4. Результаты клинических исследований по профилактике ИГИ

№ исследования	**Позаконазол, суспензия для приема внутрь**	**Контрольная группа[a]**	***P*- значение**
Доля (%) пациентов с доказанной/вероятной ИГИ			
Период, в течение которого проводилось лечение[b]			
P01899[d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
C/I98-316[e]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Фиксированный временной интервал[c]			
P01899[d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
C/I98-316[d]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

[a] FLU/ ITZ (P01899); FLU (C/I98-316).

[b] В Исследовании P01899 – период от проведения рандомизации до введения последней дозы изучаемого лекарственного средства плюс 7 дней; в Исследовании C/I98-316 –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

период от введения первой дозы до введения последней дозы изучаемого лекарственного средства плюс 7 дней.

[c] В Исследовании P01899 – период от проведения рандомизации до истечения 100 дней после рандомизации; в Исследовании C/I98-316 – период от исходного дня до истечения 111 дней после исходного дня.

[d] Все рандомизированные.

[e] Все получившие терапию.

Таблица 5. Результаты клинических исследований по профилактике ИГИ

№ исследования	**Позаконазол, суспензия для приема внутрь**	**Контрольная группа[a]**
Доля (%) пациентов с доказанным/вероятным аспергиллезом		
Период, в течение которого проводилось лечение[b]		
P01899[d]	2/304 (1)	20/298 (7)
C/I98-316[e]	3/291 (1)	17/288 (6)
Фиксированный временной интервал[c]		
P01899[d]	4/304 (1)	26/298 (9)
C/I98-316[d]	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

[a] FLU/ ITZ (P01899); FLU (C/I98-316).

[b] В исследовании P01899 – период от проведения рандомизации до введения последней дозы изучаемого лекарственного средства плюс 7 дней; в исследовании C/I98-316 – период от введения первой дозы до введения последней дозы изучаемого лекарственного средства плюс 7 дней.

[c] В исследовании P01899 – период от проведения рандомизации до истечения 100 дней после рандомизации; в исследовании C/I98-316 – период от исходного дня до истечения 111 дней после исходного дня.

[d] Все рандомизированные.

[e] Все получившие терапию.

В ходе Исследования P01899 было отмечено значимое снижение смертности от всех причин при применении позаконазола (POS 49/304 (16%), по сравнению с FLU/ITZ 67/298 (22%) p = 0,048). На основании оценок Каплана-Мейера вероятность дожития до 100-го дня после рандомизации была значимо выше у пациентов, получавших позаконазол; такой более высокий показатель был продемонстрирован в случаях, когда в анализ включались все причины смерти (P = 0,0354), а также смерти, связанные с ИГИ (P = 0,0209).

В Исследовании C/I98-316 показатель общей смертности был сходным (POS, 25%; FLU, 28%); однако доля смертей, связанных с ИГИ, была значимо ниже в группе получавших POS (4/301), по сравнению с группой получавших FLU (12/299; P = 0,0413).

Электрокардиографическое исследование

У 173 здоровых добровольцев (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 85 лет регистрировали многократные, совпадающие по времени ЭКГ, в течение 12 часов. Регистрацию осуществляли до и вовремя приема позаконазола, суспензии для приема внутрь (400 мг два раза в сутки, вместе с пищей с высоким содержанием жиров). При этом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

клинически значимых изменений среднего значения интервала QTc (формула Фридерика) по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось.

Дети

Исследователи не располагают данными о применении препарата позаконазол, концентрат для приготовления раствора для инфузий, в педиатрической практике.

16 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет получали позаконазол в форме суспензии для приема внутрь, по 800 мг в сутки, в ходе исследования инвазивных грибковых инфекций. На основании имеющихся данных по 16 из этих пациентов можно заключить, что профиль безопасности у них был сходен с таковым у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Кроме того, 12 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет получали позаконазол в форме суспензии для приема внутрь, по 600 мг в сутки, для профилактики инвазивных грибковых инфекций (Исследования C/I98-316 и P01899). Профиль безопасности у этих пациентов младше 18 лет был сходен с профилем у взрослых пациентов. На основании фармакокинетических данных, полученных при обследовании 10 пациентов детского возраста, можно заключить, что фармакокинетический профиль у них сходен с профилем у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Безопасность и эффективность позаконазола у детей в возрасте младше 18 лет не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Фармакокинетические/фармакодинамические соотношения

Изучали корреляцию между общей экспозицией лекарственного средства, деленной на МПК (AUC/МПК), и клиническим исходом. Критическое соотношение для пациентов с инфекциями, вызванными *Aspergillus*, составляло приблизительно 200. Очень важно попытаться удостовериться, что у пациентов, инфицированных *Aspergillus*, достигаются максимальные уровни препарата в плазме крови (см. разделы 4.2 и 5.2, информация о рекомендованных режимах дозирования).

Распределение

После введения позаконазола в дозе 300 мг, в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, когда продолжительность инфузии составляла 90 минут, средняя максимальная концентрация в плазме крови в конце инфузии составляла 3280 нг/мл (74% CV). Как после однократного, так и после многократного введения доз позаконазол демонстрирует дозопропорциональную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз от 200 до 300 мг. Объем распределения равен 261 литру, что указывает на экстраваскулярное распределение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Более 98% позаконазола связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови.

Биотрансформация

Позаконазол не образует активных циркулирующих метаболитов. Из числа циркулирующих метаболитов основную массу составляют глюкуронидные конъюгаты позаконазола и небольшая доля окисленных (через CYP450) метаболитов. Экскретируемые через почки и кишечник метаболиты составляют примерно 17% от введенной меченной радиоактивной дозы позаконазола, суспензии для приема внутрь.

Элиминация

Позаконазол, после его введения в дозе 300 мг, в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, выводится медленно, средний период полувыведения (t 1/2) составляет 27 часов, а средний клиренс равен 7,3 литров/час. После введения ^{14}C-позаконазола в виде суспензии для приема внутрь радиоактивность обнаруживалась преимущественно в кале (77% меченной радиоактивной дозы), при этом основная часть (66% меченной радиоактивной дозы) приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации – выводится примерно 14% меченной радиоактивной дозы (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесная концентрация в плазме крови достигается на 6-й день при дозе 300 мг (один раз в сутки, после нагрузочной дозы 300 мг два раза в сутки в первый день).

Концентрации позаконазола в плазме, после введения однократной дозы позаконазола, концентрата для приготовления раствора для инфузий увеличивались пропорционально дозе в диапазоне доз от 50 мг до 200 мг; для сравнения: дозозависимое увеличение отмечалось в диапазоне доз от 200 мг до 300 мг.

Особые группы пациентов

Пол

Фармакокинетика позаконазола, концентрата для приготовления раствора для инфузий у мужчин и женщин не различается.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий сравнима у молодых и у пожилых людей. В целом не было выявлено различий в безопасности применения между пожилыми пациентами и пациентами более молодого возраста; поэтому нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста.

Расовая принадлежность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Исследователи располагают недостаточными данными, чтобы можно было судить о влиянии расы на фармакокинетику позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Было отмечено небольшое снижение (16%) AUC и C_{max} позаконазола в форме суспензии для приема внутрь у испытуемых негроидной расы, по сравнению с испытуемыми европеоидной расы. Однако профиль безопасности позаконазола у представителей обеих рас был сходным.

Масса тела

Моделирование фармакокинетики позаконазола позволяет предположить, что у пациентов с массой тела свыше 120 кг наблюдается меньшее значение экспозиции. Рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции у пациентов с массой свыше 120 кг. У пациентов с низкой массой тела (менее 60 кг), в частности, получавших позаконазол после ТГСК, чаще выявлялось большее значение экспозиции позаконазола. Рекомендуется тщательно наблюдать таких пациентов для своевременного обнаружения нежелательных реакций.

Пациенты с почечной недостаточностью

При однократном приеме позаконазола в виде суспензии для приема внутрь почечная недостаточность легкой и средней степени (n=18, клиренс креатинина (Cl_{cr}) ≥20 мл/мин/1,73 м^2) не оказывала влияния на фармакокинетику препарата, поэтому корректировка дозы у этой категории пациентов не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (n=6, Cl_{cr} <20 мл/мин/1,73 м^2) AUC позаконазола сильно варьировалась (коэффициент вариации более 96%) по сравнению с таковой у других групп пациентов с почечной недостаточностью (коэффициент вариации <40%). Однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, маловероятно, что почечная недостаточность тяжелой степени влияет на фармакокинетику позаконазола, поэтому корректировки дозы не требуется. Позаконазол не выводится из организма посредством гемодиализа. Вследствие вариабельности экспозиции следует тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Данные рекомендации также можно применить к позаконазолу в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, однако, отдельных исследований для концентрата для приготовления раствора для инфузий не проводили.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного введения позаконазола в форме суспензии для приема внутрь в дозе, равной 400 мг, у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 9006)

недостаточности (класс А, класс В и класс С по классификации Чайлд-Пью, соответственно), по 6 человек в каждой группе, среднее значение AUC было в 1,3-1,6 раз больше, чем у испытуемых контрольной группы с нормальной функцией печени. Концентрации несвязанного позаконазола не определялись, и нельзя исключить, что происходит более значительное увеличение экспозиции несвязанного позаконазола, чем выявленное увеличение общей AUC на 60%. Период полувыведения (t 1/2) увеличился с примерно 27 часов до примерно 43 часов в ретроспективных группах. Пациентам с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени корректировка дозы не требуется, однако, следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно увеличение экспозиции в плазме.

Данные рекомендации также можно применить к позаконазолу в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, однако, отдельных исследований для концентрата для приготовления раствора для инфузий позаконазола не проводили.

Дети (младше 18 лет)

Опыт применения у детей позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий отсутствует (см. разделы 4.2 и 5.3).

5.3. Данные доклинической безопасности.

Исследования токсичности при повторном введении доз показали, что действие позаконазола, как и других азольных противогрибковых препаратов, обусловлено ингибированием синтеза стероидного гормона. Действие, направленное на подавление функции надпочечников, было отмечено в ходе исследований токсичности на крысах и собаках, при значениях системного воздействия, равных или превышающих таковые при применении терапевтических доз у человека.

Нейрональный фосфолипидоз был выявлен у собак, получавших в течение 3 месяцев и более позаконазол в дозах, обеспечивавших меньшее системное воздействие, чем то, которое достигается при применении терапевтических доз у человека. Такие последствия не выявлялись у обезьян, получавших препарат в течение одного года. В ходе исследований нейротоксичности продолжительностью 12 месяцев у собак и обезьян не было выявлено функциональных нарушений центральной и периферической нервной системы, хотя системное воздействие было больше, чем достигавшееся при введении терапевтических доз.

Развитие легочного фосфолипидоза, приводившего к дилатации и обструкции альвеол, отмечалось в ходе двухлетнего исследования у крыс. Эти данные необязательно указывают на возможность появления функциональных изменений у человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Не было выявлено отклонений на электрокардиограммах, включая изменения интервалов QT и QTc, в ходе исследования фармакологической безопасности повторных доз у обезьян, при максимальных концентрациях позаконазола в плазме превышавших в 8,9 раз концентрации, достигавшиеся при применении терапевтических доз (300 мг внутривенно) у человека. Эхокардиография обнаружила отсутствие признаков декомпенсации сердечной деятельности в исследовании фармакологической безопасности повторных доз у крыс при уровне системного воздействия в 2,2 раза превышающего значения, достигаемых при использовании терапевтических доз. Повышение систолического и диастолического артериального давления (до 29 мм рт. ст.) было отмечено у крыс и обезьян при значениях системного воздействия в 2,2 и в 8,9 раз превышавших показатели у человека при введении терапевтических доз, соответственно.

Не зависящая от дозы частота тромбозов/эмболий легких была отмечена в ходе исследования на обезьянах продолжительностью 1 месяц, при повторном введении доз. Однако клиническая значимость этих сведений не установлена.

Исследования влияния на репродуктивную систему, а также на пери- и постнатальное развитие проводились на крысах. При значениях системного воздействия, которые были ниже тех, что достигались у человека при введении терапевтических доза, позаконазол вызывал изменения скелета и пороки развития, патологические роды, увеличение продолжительности внутриутробного периода, уменьшение средней численности детенышей в помете и снижение постнатальной выживаемости. У кроликов позаконазол, при значениях системного воздействия, превышающих таковые при применении терапевтических доз, оказывал эмбриотоксическое действие. Как показывает изучение других азольных противогрибковых препаратов, описанные выше влияния на репродуктивную функцию обусловлены связанным с терапией воздействием на стероидогенез.

Позаконазол не оказывал генотоксического действия в ходе исследований *in vitro* и *in vivo*. Исследования канцерогенности не выявили существования специфических рисков для человека.

В ходе доклинического исследования позаконазол вводили внутривенно очень молодым собакам (препарат вводился начиная с возраста 2–8 недель), отмечалось увеличение частоты возникновения расширений желудочков мозга у получавших препарат животных, по сравнению с животными контрольной группы. Не выявлялось разницы в частоте расширения желудочков мозга между контрольной и опытной группами после 5-месячного периода без введения позаконазола. Не выявлялось неврологических, поведенческих аномалий и аномалий развития у собак с вышеуказанными изменениями, однако сходные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

изменения мозга не обнаруживались при использовании позаконазола для введения внутрь молодым собакам (в возрасте от 4 дней до 9 месяцев). Использование позаконазола в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий у пациентов моложе 18 лет не рекомендуется (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Бетадекса сульфобутилат натрия

натрия эдетат

хлористоводородная кислота

натрия гидроксид

вода для инъекций

6.2. Несовместимость.

Препарат Ноксафил нельзя разбавлять следующими растворами:

Раствор Рингер лактат
5% раствор декстрозы с раствором Рингер лактат
4,2% раствор натрия бикарбоната

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения).

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

С точки зрения микробиологии, приготовленный раствор для инфузий следует использовать сразу по приготовлению. Если использовать его сразу не представляется возможным, то полученный раствор для инфузий можно хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C не более 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить в холодильнике (2–8°C).

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 16,7 мл во флакон из бесцветного стекла типа I, вместимостью 20 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой.

По 1 флакону в картонную пачку вместе с листком-вкладышем. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Инструкция по применению препарата Ноксафил, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

- Выравнивают температуру флакона с препаратом Ноксафил, хранившимся в холодильнике, до комнатной температуры.
- Соблюдая требования асептики, переносят 16,7 мл раствора позаконазола, в емкость для внутривенных инфузий (или в бутылку), содержащую совместимый раствор (см. приведенный ниже список совместимых растворов), в объеме от 150 до 283 мл, в зависимости от целевой конечной концентрации (не менее 1 мг/мл, но не более 2 мг/мл).
- Вводят через центральную венозную магистраль, включая центральный венозный катетер или установленный на периферии центральный катетер, путем медленной внутривенной инфузии продолжительностью около 90 минут. Препарат Ноксафил нельзя использовать для болюсного введения.
- Если центральный венозный катетер не установлен, то допускается произвести однократную инфузию через периферический венозный катетер, при этом разбавление следует произвести таким образом, чтобы концентрация вводимого препарата составила около 2 мг/мл. Если введение осуществляется через периферический венозный катетер, то длительность инфузии должна составлять около 30 минут.

  Примечание: Клинические исследования показали, что проведение многократных периферических инфузий в одну и ту же вену плохо переносилось пациентами (см. раздел 4.8).
- Ноксафил предназначен только для однократного введения.

Приведенные ниже лекарственные средства могут вводиться инфузионно одновременно и через ту же линию для внутривенного введения (или через канюлю), что и препарат Ноксафил:

Амикацина сульфат
Каспофунгин
Ципрофлоксацин
Даптомицин
Добутамина гидрохлорид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фамотидин
Филграстим
Гентамицина сульфат
Гидроморфона гидрохлорид
Левофлоксацин
Лоразепам
Меропенем
Микафунгин
Морфина сульфат
Норадреналина битартрат
Калия хлорид
Ванкомицина гидрохлорид

Прочие лекарственные средства, кроме приведенных выше, в таблице, нельзя вводить одновременно с препаратом Ноксафил через одну линию для внутривенного введения (или через канюлю).

Препарат Ноксафил перед введением необходимо проверить визуально на наличие механических включений. Цвет раствора препарата Ноксафил может быть в интервале от бесцветного до бледно-желтого. Вариации цвета раствора в указанном выше интервале не влияют на качество продукта.

Неиспользованный препарат, а также элементы упаковки должны быть утилизированы в соответствии с требованиями местного законодательства.

Препарат Ноксафил **нельзя** разбавлять следующими растворами:

Раствор Рингер лактат
5% раствор декстрозы с раствором Рингер лактат
4,2% раствор натрия бикарбоната

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных ниже:

5% раствор декстрозы в воде
0,9% раствор натрия хлорида
0,45%раствор натрия хлорида
5% раствор декстрозы, содержащий 0,45% раствор натрия хлорида
5% раствор декстрозы, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида
5% раствор декстрозы, содержащий 20 мЭкв калия хлорида

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2022 № 15277
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия 119021

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия 119021

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

электронная почта: dpoc.russia@merck.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

11.11.2021

Общая характеристика лекарственного препарата «Ноксафил, концентрат для приготовления раствора для инфузий» доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».