

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Позаконазол Кроно, 40 мг/мл, суспензия для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: позаконазол.

1 мл суспензии содержит 40 мг позаконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, глюкоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для приема внутрь.

Суспензия белого или почти белого цвета с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Позаконазол Кроно показан к применению у взрослых по показаниям:

Лечение инвазивных грибковых инфекций:

- инвазивный кандидоз или кандидоз пищевода, рефрактерные к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств;
- инвазивный аспергиллез, рефрактерный к амфотерицину В или итраконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств;
- зигомикоз (мукомикоз), криптококкоз, рефрактерные к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости;
- фузариоз, рефрактерный к амфотерицину В, или при его непереносимости;
- хромомикоз и мицетома, рефрактерные к итраконазолу, или при его непереносимости;
- кокцидиоидоз, рефрактерный к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу, или при непереносимости этих лекарственных средств;

Рефрактерностью считается прогрессирование инфекции или отсутствие улучшения состояния пациента после лечения в течение 7 дней (при кандидемии – в течение 3 дней, при кандидозе пищевода – в течение 14 дней, при других формах инвазивного кандидоза – 7 дней).

• лечения орофарингеального кандидоза: терапия первой линии у пациентов с заболеванием тяжелой степени или со сниженным иммунитетом, у которых не ожидается существенного эффекта от применения препаратов местного действия;

Профилактика инвазивных грибковых инфекций - группы высокого риска, при снижении иммунитета и повышенном риске развития таких инфекций, например у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии, а также у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток, получающих высокие дозы иммуносупрессоров.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения системных грибковых инфекций.

Режим дозирования

Взрослые

Профилактика инвазивных грибковых инфекций

По 200 мг (5 мл) 3 раза в день. Продолжительность профилактического лечения зависит от

длительности нейтропении у гематологических больных или выраженности иммуносупрессии у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток. Пациентам с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом профилактическое лечение препаратом Позаконазол Кроно следует начинать за несколько дней до ожидаемого начала развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов до уровня более 500/мм³.

Лечение инвазивных грибковых инфекций, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при непереносимости других противогрибковых лекарственных средств.

По 400 мг (10 мл) 2 раза в день. Пациентам, которые не могут принимать препарат с едой или пищевыми добавками, рекомендуется принимать Позаконазол Кроно по 200 мг (5 мл) 4 раза в день. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента, выраженности иммунодефицита и эффективности проводимого лечения.

Лечение орофарингеального кандидоза

200 мг (5 мл) 1 раз в день - в первый день лечения (вводная доза), затем по 100 мг (2,5 мл) 1 раз в день в течение последующих 13 дней.

Лечение орофарингеального кандидоза, рефрактерного к итраконазолу и/или флуконазолу

По 400 мг (10 мл) 2 раза в день. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента и эффективности проводимого лечения.

Увеличение дозы препарата Позаконазол Кроно свыше 800 мг в день не приводит к повышению эффективности лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетических показателей, поэтому коррекции дозы при нарушении функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Соответствующие фармакокинетические данные ограничены, поэтому рекомендации по коррекции дозы у данной группы пациентов не разработаны. У небольшого числа пациентов со сниженной функцией печени наблюдалось увеличение времени полувыведения позаконазола (см. разделы 4.4., 5.2.).

Дети

Эффективность и безопасность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Принимать во время еды. Пациенты, которые не могут совмещать прием препарата с обычной пищей, для улучшения абсорбции позаконазола должны принимать препарат одновременно с приемом жидких нутрицевтиков.

Перед употреблением суспензию необходимо тщательно взболтать.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к позаконазолу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин или хинидин, поскольку повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме крови могут привести к удлинению интервала QTc и, в редких случаях возникновения желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsades de pointes*) (см. раздел 4.4. и 4.5.);
- одновременное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – симвастатином, ловастатином и аторвастатином, в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови и развития рабдомиолиза (см. раздел 4.5.).
- одновременное применение с алкалоидами спорыньи (*эрготамин, дигидроэрготамин*),

являющихся субстратами изофермента CYP3A4, поскольку повышенная концентрация этих лекарственных средств в плазме крови может привести к эрготизму (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения системных грибковых инфекций. До начала лечения необходимо получить у пациента материал для проведения микробиологического и других лабораторных исследований с целью выявления возбудителя заболевания. Лечение можно начинать, не дожидаясь получения результатов этих исследований, однако, после их получения следует произвести коррекцию противогрибковой терапии, если необходимо.

Гиперчувствительность

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

Печеночная токсичность

При лечении позаконазолом были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до умеренного повышения активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови и/или клинических признаков гепатита).

Повышение показателей функциональных печеночных тестов было обратимым и завершалось после прекращения терапии, а в некоторых случаях наблюдали нормализацию функциональных показателей до прекращения терапии. В редких случаях развивались более тяжелые реакции со стороны печени с летальным исходом.

Необходимо соблюдать осторожность при применении позаконазола у пациентов с 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 функции печени

Следует контролировать показатели функции печени в начале и во время терапии позаконазолом. Пациенты, у которых на фоне терапии препаратом Позаконазол Кроно 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 Позаконазол Кроно.

Нарушения со стороны сердца. Удлинение интервала QT

Некоторые азольные соединения вызывают удлинение интервала QT. Не следует применять препарат Позаконазол Кроно одновременно с препаратами, являющимися субстратом для CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Позаконазол Кроно пациентам с высоким риском нарушения сердечного ритма, например:

- при врожденном или приобретенном удлинении интервала QT,
- при наличии кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью,
- при синусовой брадикардии,
- при диагностированной симптоматической аритмии,
- при применении препаратов, удлиняющих интервал QT (иных, чем указано в разделе 4.3.).

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

Винкристиновая токсичность

Одновременное применение винкристина и азольных противогрибковых препаратов, включая позаконазол, было сопряжено с нейротоксичностью и другими серьезными нежелательными явлениями, включая судороги, периферическую нейропатию, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и паралитическую кишечную непроходимость. Применение азольных противогрибковых препаратов, в том числе позаконазола, у пациентов, принимающих алкалоиды барвинка, включая винкрестин, возможно только при отсутствии альтернативной противогрибковой терапии (см. раздел 4.5.).

Венетоклакс

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.

Препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Позаконазол является ингибитором 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 бензодиазепины

В связи с риском длительного седативного состояния и возможного угнетения дыхательной функции, одновременное применение позаконазола и любых бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама, триазолама, алпразолама), должно быть рассмотрено только в случае явной необходимости. Рекомендуется корректировать дозу бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

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

Концентрация позаконазола может существенно снижаться при применении в комбинации с этими препаратами. Поэтому следует избегать их одновременного применения с позаконазолом, если польза одновременного применения не превышает риска для пациента.

Пациенты с дисфункцией желудочно-кишечного тракта

Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с выраженной дисфункцией желудочно-кишечного тракта, которая может привести к снижению концентрации препарата в крови (например, при выраженной диарее или рвоте), ограничены. Таких пациентов следует тщательно наблюдать для своевременного выявления возможной активизации грибковой инфекции.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит 0,19 ммоль (или 0,48 мг) натрия на 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

Глюкоза

Пациентам с редко встречающейся глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Эффективность и безопасность у детей в возрасте до 0 до 18 лет не установлены.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на позаконазол

Позаконазол метаболизируется путем глюкуронирования УДФ (ферментативная реакция II фазы) и является субстратом для выведения Р-гликопротеином (P-gp) *in vitro*. Таким образом, ингибиторы (например, верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин,

эритромицин и др.) или индукторы (например, рифампицин, рифабутин, определенные противоэпилептические средства и др.) этих путей клиренса могут повышать или снижать концентрацию позаконазола в плазме, соответственно.

Рифабутин (300 мг, 1 раз в сутки) снижает $C_{\max}$ и AUC для позаконазола на 57 % и 51 % соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина или сходных индукторов Р450 (например, рифампицина), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента. (см. также ниже влияние позаконазола на концентрацию рифабутина в плазме крови).

Эфавиренз (400 мг, 1 раз в сутки) снижает $C_{\max}$ и AUC (площадь под фармакокинетической кривой) для позаконазола на 45 % и 50 % соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и эфавиренза, если польза такого применения не превышает риска для данного пациента.

Фосампренавир: одновременное применение фосампренавира и позаконазола может привести к снижению концентрации позаконазола в плазме крови. Если необходимо одновременное применение, рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции. Повторное применение фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки x 10 дней) снижает $C_{\max}$ и AUC позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (при приеме 200 мг 1 раз в сутки в первый день, 200 мг 2 раза в сутки на второй день, далее 400 мг 2 раза в сутки x 8 дней) на 21 % и 23 % соответственно. Влияние позаконазола на уровень фосампренавира при назначении фосампренавира одновременно с ритонавиром неизвестно.

Фенитоин (200 мг, 1 раз в сутки) снижает $C_{\max}$ и AUC для позаконазола на 41 % и 50 % соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и фенитоина или сходных индукторов Р450 (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если польза одновременного применения не превышает риска для данного пациента.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы: в случае применения позаконазола одновременно с циметидином (400 мг, 2 раза в сутки) $C_{\max}$ и AUC позаконазола могут снижаться на 39 %. Эффект связан с уменьшением абсорбции, вероятно, вторичной к снижению кислотности желудочного сока. Следует по возможности избегать одновременного применения позаконазола и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов.

Также одновременное применение 400 мг позаконазола с эзомепразолом (40 мг 1 раз в сутки) снижает $C_{\max}$ и AUC на 46 % и 32 % соответственно, по сравнению с применением 400 мг позаконазола отдельно. Следует по возможности избегать одновременного применения позаконазола с ингибиторами протонной помпы.

Влияние позаконазола на другие лекарственные средства

Позаконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение позаконазола с субстратами изофермента CYP3A4 может привести к значительному увеличению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4, примером чего является влияние позаконазола на такролимус, сиролимус, атазнавир и мидазолам, как 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, принимаемыми внутрь, которые при повышении концентрации в плазме могут вызывать серьезные нежелательные явления, то следует тщательно контролировать концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в крови и/или отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и, при необходимости, снижать их дозу. Было проведено несколько исследований по изучению лекарственных взаимодействий с участием здоровых добровольцев, у которых при этом была отмечена более высокая экспозиция позаконазола, по сравнению с пациентами, получающими такую же дозу. Влияние позаконазола на субстраты изофермента CYP3A4 у пациентов может быть несколько ниже, чем у здоровых добровольцев, и ожидается, что оно

будет отличаться между пациентами в связи с различиями в экспозиции позаконазола у пациентов. Влияние одновременного применения позаконазола на концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови также может отличаться у пациентов, кроме случаев, когда позаконазол принимают вместе с едой в строго стандартизированных условиях, учитывая большое влияние пищи на экспозицию позаконазола (см. раздел 5.2.). *Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин* (субстраты изофермента CYP3A4): одновременное применение терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида, галофантрина или хинидина с позаконазолом противопоказано, т.к. может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме, с последующим удлинением интервала QTc и, в редких случаях, развитием пируэтной желудочковой тахикардии (см. раздел 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 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, винкристина и винбластина) являются субстратами 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 явления. Таким образом, применение азольных противогрибковых препаратов, в том числе позаконазола, у пациентов, принимающих алкалоиды барвинка, включая винкрестин, возможно только при отсутствии альтернативной противогрибковой терапии.

Рифабутин: повышает $C_{\max}$ и AUC рифабутина на 31 % и 72 % соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина, если польза комбинированной терапии не превышает ее риска для данного пациента (см. выше о влиянии рифабутина на концентрацию позаконазола в плазме). При одновременном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать клеточный состав крови и наличие побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита).

Сиролимус: у здоровых добровольцев повторное применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг, 2 раза в сутки в течение 16 дней) повышает $C_{\max}$ и AUC сиролимуса (2 мг, 1 раз в сутки) в среднем в 6,7 раза и 8,9 раз (в диапазоне от 3,1 до 17,5 раз) соответственно. Влияние позаконазола на сиролимус у пациентов не установлено, однако предполагают, что оно будет различным, в связи с различной экспозицией позаконазола у пациентов. Одновременное применение позаконазола и сиролимуса не рекомендуется, его следует избегать при любой возможности. Если считается, что одновременное применение позаконазола и сиролимуса необходимо, то рекомендуется значительно снизить дозу сиролимуса в момент начала лечения позаконазолом, а также осуществлять тщательный мониторинг остаточных концентраций сиролимуса в крови. Рекомендуется контролировать концентрацию сиролимуса в крови перед началом лечения позаконазолом, во время лечения и по его окончании, корректируя, при необходимости, дозу сиролимуса. Следует отметить, что связь между остаточной концентрацией сиролимуса и AUC меняется при одновременном применении с позаконазолом. В результате остаточные концентрации сиролимуса, которые снижаются до обычного

терапевтического диапазона, могут снижаться до субтерапевтического уровня. Таким образом, остаточные концентрации, которые попадают в верхнюю границу обычного терапевтического диапазона, должны быть соблюдены, а также следует уделять особое внимание клиническим признакам и симптомам, лабораторным параметрам и результатам биопсии тканей.

Циклоспорин: у пациентов, перенесших пересадку сердца и регулярно принимающих постоянную дозу циклоспорина, позаконазол в виде суспензии для приема внутрь в дозе 200 мг 1 раз в сутки повышает концентрацию циклоспорина в крови, что требует снижения дозы. В исследованиях по клинической эффективности были зарегистрированы случаи развития серьезных побочных эффектов, вызванных повышением концентрации циклоспорина в крови, включая нефротоксические реакции и один случай развития фатальной лейкоэнцефалопатии. При назначении позаконазола пациентам, принимающим циклоспорин, дозу циклоспорина следует снизить (например, до 3/4 от текущей дозы). После начала одновременного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать концентрацию циклоспорина в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Такролимус: позаконазол повышает $C_{\max}$ и AUC такролимуса (однократная доза – 0,05 мг/кг массы тела) на 121 % и 358 % соответственно. В исследованиях по клинической эффективности были зарегистрированы случаи развития клинически значимого лекарственного взаимодействия, потребовавшие госпитализации и/или прекращения применения позаконазола. При назначении позаконазола пациентам, принимающим такролимус, доза последнего должна быть снижена (например, до 1/3 от текущей дозы). После начала одновременного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы: поскольку ингибиторы ВИЧ-протеазы являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает концентрацию этих антиретровирусных препаратов в крови. У здоровых добровольцев применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней) повышает $C_{\max}$ и AUC атазанавира (300 мг, раз в сутки в течение 7 дней) в среднем в 2,6 раза и в 3,7 раза (в диапазоне от 1,2 до 26 раз) соответственно. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь у здоровых добровольцев (400 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней) при одновременном применении атазанавира с ритонавиром (300 мг атазанавира плюс 100 мг ритонавира, раз в сутки в течение 7 дней) повышает $C_{\max}$ и AUC атазанавира в среднем в 1,5 раза и в 2,5 раза (в диапазоне от 0,9 до 4,1 раз) соответственно. Добавление позаконазола к лечению атазанавиром или атазанавиром в сочетании с ритонавиром, вызывало повышение уровня билирубина в плазме. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений и токсических реакций со стороны антиретровирусных препаратов, являющихся субстратами CYP3A4, во время их одновременного применения с позаконазолом.

Мидазолам и другие бензодиазепины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4: Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) у здоровых добровольцев повышает экспозицию (AUC) мидазолама (0,05 мг/кг массы тела, внутривенно) на 83 %. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) у здоровых добровольцев повышает $C_{\max}$ и AUC мидазолама (0,4 мг внутривенно, 1 раз в сутки) в среднем в 1,3 раза и в 4,6 раза (в диапазоне от 1,7 до 6,4 раз) соответственно. Применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) повышает $C_{\max}$ и AUC мидазолама (при его внутривенном введении) в 1,6 раза и в 6,2 раза (в диапазоне от 1,6 до 7,6 раз) соответственно. Оба режима дозирования позаконазола увеличивают $C_{\max}$ и AUC мидазолама, применяемого внутрь (2 мг 1 раз в сутки), в 2,2 раза и в 4,5 раза соответственно. Кроме того, применение позаконазола в виде суспензии для приема внутрь (200 мг или 400

мг) увеличивает время полувыведения мидазолама примерно с 3-4 часов до 8-10 часов при одновременном применении.

В связи с риском длительного седативного состояния рекомендуется корректировать дозу позаконазола при назначении бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, мидазолама, триазолама, алпразолама), одновременно с позаконазолом (см. раздел 4.4.).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин): при одновременном применении с позаконазолом рекомендуется часто контролировать наличие побочных и токсических реакций, связанных с действием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, и, при необходимости, корректировать дозу этих препаратов.

Дигоксин: применение других азолов сопровождается повышением концентрации дигоксина в плазме крови. Следовательно, позаконазол может также повышать 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 $AUC_{0-\infty}$ 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, получающих производные сульфонилмочевины и позаконазол.

Влияние пищи

Абсорбция позаконазола значительно увеличивается при приеме с пищей (см. разделы 5.2 и 4.2.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Информации о применении позаконазола у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на плод. Потенциальный риск для человека неизвестен. Использование позаконазола во время беременности не рекомендуется, если преимущества лечения для женщины значительно не превышают потенциальный риск для плода.

Лактация

Позаконазол экскретируется с молоком у лактирующих крыс. Экскреция позаконазола с молоком у людей не изучена. При назначении позаконазола лактацию следует прекратить.

Фертильность

Нет данных о влиянии позаконазола на фертильность у человека. Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется применять эффективную контрацепцию во время лечения позаконазолом.

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

Поскольку при применении позаконазола возможны некоторые нежелательные явления (такие как головокружение, сонливость и другие), которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, при выполнении вышеупомянутых действий следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Приведены все связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные в ходе

исследований позаконазола. Следует отметить, что среди пациентов, участвовавших в исследованиях позаконазола, были пациенты, которые принимали препарат не менее 6 или не менее 12 месяцев.

Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (6 %) и головная боль (6%). Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменение концентрации других лекарственных средств, повышение активности ферментов печени, тошноту, сыпь и рвоту. Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов, получавших позаконазол с целью профилактики инвазивных микозов, включали гипербилирубинемия, повышение активности ферментов печени, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту.

Были отмечены редкие случаи развития пируэтной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих позаконазол.

Редкие случаи развития гемолитикоуремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры были отмечены, главным образом, у пациентов, которые дополнительно к лечению основного заболевания получали циклоспорин или такролимус с целью профилактики отторжения трансплантата.

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частые – нейтропения

Нечастые – тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия

Редкие – гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, нарушение свертываемости крови, кровотечения (неуточненные)

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечастые – аллергическая реакция

Редкие – синдром Стивенса-Джонсона, реакции повышенной чувствительности

Эндокринные нарушения

Редкие – надпочечниковая недостаточность, снижение уровня гонадотропинов

Нарушения метаболизма и питания

Частые – нарушение электролитного баланса, анорексия

Нечастые – гипергликемия

Редкие – почечно-кальциевый ацидоз

Психические нарушения

Редкие – психоз, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Частые – парестезия, головокружение, сонливость, головная боль

Нечастые – судороги, нейропатия, гипестезия, тремор

Редкие – обморок, энцефалопатия, периферическая нейропатия

Нарушения со стороны органа зрения

Нечастые – расплывчатое зрение

Редкие – диплопия, скотома (дефект поля зрения)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редкие – нарушение слуха

Нарушения со стороны сердца

Нечастые – удлинение интервала QTc/QT, отклонения в ЭКГ, сердцебиение

Редкие – пируэтная желудочковая тахикардия, внезапная смерть, желудочковая

тахикардия, остановка сердца и дыхания, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые – повышение артериального давления, понижение артериального давления

Редкие – нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен (неуточненный)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редкие – легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит

Желудочно-кишечные нарушения

Частые – рвота, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, вздутие живота

Нечастые – панкреатит

Редкие – желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые – повреждение гепатоцитов

Частые – повышение функциональных показателей печени (включая АЛТ, АСТ, билирубин, щелочную фосфатазу, ГГТ)

Редкие – холестаз, гепатоспленомегалия, болезненность печени, астерикус (печёночный тремор), тяжелое поражение печени с летальным исходом

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые – сыпь

Нечастые – изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, алопеция

Редкие – везикулярная сыпь

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечастые – боль в спине

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые – острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, повышение креатинина в крови

Редкие – интерстициальный нефрит

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечастые – нарушения менструального цикла

Редкие – боль в молочной железе

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частые – лихорадка, астения, утомление

Нечастые – периферический отек, слабость, боль в грудной клетке, озноб, недомогание

Редкие – отек языка, отек лица

Лабораторные и инструментальные данные

Нечастые – изменение сывороточных концентраций других лекарственных средств

Нежелательные явления, выявленные в пострегистрационном периоде применения препарата

Эндокринные нарушения: псевдоальдостеронизм.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

У пациентов, получавших позаконазол в дозах до 1600 мг/день, не выявляли дополнительных нежелательных явлений по сравнению с теми, кто получал более низкие дозы. Случайная передозировка была зарегистрирована у одного пациента, который принимал препарат по 1200 мг 2 раза в день в течение 3 дней. Нежелательных явлений, связанных с передозировкой, у данного пациента отмечено не было.

Позаконазол не выводится при помощи гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC04

Механизм действия

Позаконазол ингибирует фермент ланостерол-14 α -деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов.

Фармакодинамические эффекты

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.*, *Rhicomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*

В экспериментах *in vitro* позаконазол продемонстрировал активность также против следующих дрожжевых и плесневых грибов: *Candida spp.* (*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Cryptococcus laurentii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, штаммов *Pichia*, и *Trichosporon*, *Aspergillus sydowii*, *Bjerkandera adusta*, *Blastomyces dermatitidis*, *Epidermophyton floccosum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Wangiella dermatitidis* и штаммов *Absidia*, *Apophysomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Microsporium*, *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 dermatitidis* (n=15) - 0,5 мг/л и *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) - 1 мг/л.

Резистентные штаммы дрожжевых и плесневых грибов

Позаконазол 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 позаконазолу, встречались с частотой от 1×10^{-8} до 1×10^{-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 (epidemiological cut-off value (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 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 $\leq 0,06$ мг/л, R $> 0,06$ мг/л
- *Candida tropicalis*: S $\leq 0,06$ мг/л, R $> 0,06$ мг/л
- *Candida parapsilosis*: S $\leq 0,06$ мг/л, R $> 0,06$ мг/л
- *Candida dubliniensis*: S $\leq 0,06$ 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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Лица пожилого возраста

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 требуются.

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 у пациентов с массой тела < 50 кг C_{av} снизилась на 19 %. Рекомендуются 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 м²) не оказывала влияния на фармакокинетiku 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 м²) 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 фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.

Дети

После приема позаконазола в суточной дозе 800 мг, разделенной на несколько приемов, концентрация препарата в плазме у пациентов в возрасте 8 - 17 лет была сравнима с этим показателем у пациентов в возрасте 18 - 64 лет (в среднем, 776 нг/мл и 817 нг/мл соответственно). Фармакокинетических данных для детей младше 8 лет не имеется.

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

В целом экспозиция, как правило, была выше у детей старшей возрастной группы (от 7 лет и младше 18 лет) по сравнению с таковой у детей младшей возрастной группы (от 2 лет и младше 7 лет).

5.3. Данные доклинической безопасности

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что препарат оказывает токсическое действие на плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерол

Глюкоза жидкая [D-декстроза, олиго- и полисахариды]

Камедь ксантановая

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия бензоат

Натрия цитрат

Полисорбат 80

Симетикон

Титана диоксид (E171)

Вода очищенная

Ароматизатор вишневый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 105 мл во флакон темного стекла, укупоренный завинчивающейся крышкой из полиэтилена, обеспечивающей контроль первого вскрытия.

По 1 флакону с мерной ложкой из полипропилена вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Кронофарм» (ООО «Кронофарм»)

109235, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр. 1.

Тел.: +7(495)136-26-40.

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Позаконазол Кроно доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.