

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

Ноксафил, 100 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: позаконазол

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг позаконазола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки капсулообразной формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «100» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

**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;
- фузариоз, рефрактерный к амфотерицину В, а также у пациентов с непереносимостью амфотерицина В;
- хромобластомикоз и мицетома, рефрактерные к итраконазолу, а также у пациентов с непереносимостью итраконазола;
- кокцидиоидомикоз, рефрактерный 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).

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

- 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 гематopoэтических 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 должен только врач, имеющий достаточный опыт ведения пациентов с грибковыми инфекциями, а также опыт проведения вспомогательной терапии у пациентов из группы высокого риска развития инвазивных грибковых инфекций, которым позаконазол назначают в профилактических целях.

#### Взаимозаменяемость препаратов Ноксафил, таблетки и Ноксафил, суспензия для приема внутрь

Ноксафил таблетки и Ноксафил суспензия для приема внутрь не являются взаимозаменяемыми формами, поскольку они имеют разные режимы дозирования. Таким образом, следует соблюдать соответствующие конкретные режимы дозирования для каждой лекарственной формы.

#### Режим дозирования

Ноксафил также выпускается в форме суспензии для приема внутрь, в дозировке 40 мг/мл, и концентрата для приготовления раствора для инфузий, 300 мг. Ноксафил таблетки является предпочтительной фармацевтической формой для достижения оптимальной концентрации активного вещества в плазме; именно таблетки обеспечивают достижение более высокого системного воздействия активного вещества, по сравнению с суспензией для приема внутрь.

#### Дозировка и длительность терапии

Рекомендованные режимы дозирования представлены в таблице 1.

**Таблица 1:** Рекомендованные режимы дозирования в зависимости от показаний.

<b>Показания</b>	<b>Дозировка и длительность терапии</b>
Лечение инвазивного аспергиллеза (только у взрослых)	В первый день нагрузочная доза составляет 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки, затем 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки в течение последующего периода лечения.

	<p>Препарат можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.</p> <p>Рекомендованная длительность терапии составляет от 6 до 12 недель.</p> <p>Переход между внутривенной и пероральной формой целесообразен при наличии клинических показаний.</p>
<p>Рефрактерные инвазивные грибковые инфекции (ИГИ)/Пациенты с ИГИ с непереносимостью терапии первой линии</p>	<p>В первый день нагрузочная доза составляет 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки, затем 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки в течение последующего периода лечения.</p> <p>Препарат можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.</p> <p>Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания, от тяжести восстановительного периода после иммуносупрессивной терапии, а также от клинического ответа.</p>
<p>Профилактика инвазивных грибковых инфекций</p>	<p>В первый день нагрузочная доза составляет 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки, затем 300 мг (3 таблетки по 100 мг) 1 раз в сутки в течение последующего периода лечения.</p> <p>Препарат можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.</p> <p>Длительность терапии зависит от скорости восстановления количества нейтрофилов после нейтропении или восстановления иммунного статуса пациента после перенесенной иммуносупрессивной терапии. У пациентов с острым миелобластным лейкозом или с 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<sup>3</sup>.</p>

Особые группы пациентов

*Почечная недостаточность*

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику позаконазола маловероятно, поэтому коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

#### *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.). Тем не менее, при заболеваниях печени данный препарат рекомендуется назначать с осторожностью, поскольку возможно увеличение концентрации позаконазола в плазме крови и времени полувыведения позаконазола.

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Ноксафил у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

#### Способ применения

Для приема внутрь.

Ноксафил можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2). Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой, их нельзя толочь, жевать или ломать.

#### **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, ловастин 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

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 умеренного 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., 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 (в частности, биохимические показатели функции печени и билирубин).

Если клинические признаки и симптомы соответствуют развитию заболевания печени, следует рассмотреть возможность прекращения применения позаконазола.

##### Удлинение интервала QT

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

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

- при врожденном или приобретенном удлинении интервала QTс,
- при кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью,
- при синусовой брадикардии,
- при диагностированной симптоматической аритмии,
- при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QTс (кроме тех, которые 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.

#### 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).

#### Винкристиновая токсичность

Одновременное применение винкристина и азольных противогрибковых препаратов, включая позаконазол, было сопряжено с нейротоксичностью и другими серьезными нежелательными реакциями, 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).

#### 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), эфавиренз и циметидин

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).

#### Мидазолам и другие бензодиазепины

В связи с риском развития длительной седации и возможного угнетения дыхательной функции одновременное применение 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 бензодиазепаина, который метаболизируется при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

#### Дисфункция 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 возможного обострения грибковой инфекции.

#### 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.**

#### 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 43% и 49%

соответственно. Следует избегать одновременного применения позаконазола и рифабутина, 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*

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 x 10 дней) снижал  $C_{\max}$  и AUC позаконазола в форме 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 концентрацию фосампренавира при назначении фосампренавира с ритонавиром неизвестно.

#### *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.

#### *Блокаторы $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы и антациды*

При одновременном применении таблеток позаконазола с антацидными препаратами-блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы не наблюдалось клинически релевантного эффекта. При одновременном применении позаконазола с антацидными препаратами-блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы коррекции дозы позаконазола не требуется.

#### 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, атазанавир и мидазолам, о чем более подробно указано ниже. Поэтому следует соблюдать осторожность при

одновременном применении позаконазола и субстратов изофермента СYP3A4, вводимых внутривенно, при этом может потребоваться снижение дозы субстратов изофермента СYP3A4. Если позаконазол применяют одновременно с субстратами изофермента СYP3A4, 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 концентрации в плазме препаратов – субстратов СYP3A4 и/или своевременно выявлять нежелательные реакции и, при необходимости, осуществлять коррекцию дозы. Было проведено несколько исследований по изучению взаимодействий препаратов с участием здоровых добровольцев, при этом у здоровых добровольцев была отмечена более высокая экспозиция позаконазола, по сравнению с пациентами, которые получали такую же дозу.

Влияние позаконазола на субстраты изофермента СYP3A4 у пациентов может быть несколько ниже, чем у здоровых добровольцев, и оно может различаться у разных пациентов в связи с различиями в значениях экспозиции позаконазола у пациентов. Влияние одновременного применения позаконазола на концентрацию субстратов изофермента СYP3A4 в плазме также может отличаться у разных пациентов.

*Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, галофантрин и хинидин (субстраты изофермента СYP3A4)*

Одновременное применение позаконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином (субстраты изофермента СYP3A4) противопоказано, так как может привести к увеличению концентраций 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 в основном изоферментом СYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин и аторвастатин)*

Позаконазол может существенно повышать концентрацию в плазме крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых в основном изоферментом СYP3A4. Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должно быть прекращено при лечении позаконазолом, так как повышение концентрации в плазме крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы было связано с развитием рабдомиолиза (см. раздел 4.3).

### *Алкалоиды барвинка*

Большинство алкалоидов барвинка (например, винкрестин и винбластин) являются субстратами изофермента CYP3A4. Одновременное применение азольных противогрибковых средств, включая позаконазол, с винкрестином было сопряжено с серьезными нежелательными реакциями (см. раздел 4.4). Позаконазол может повышать концентрацию алкалоидов 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 винкрестин, возможно только при отсутствии альтернативной противогрибковой терапии.

### *Рифабутин*

Позаконазол 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). 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 введении позаконазола в форме суспензии для приема внутрь (по 400 мг два раза в сутки, в течение 16 дней) отмечалось увеличение значений  $C_{max}$  и AUC сиролимуса (при однократном введении в дозе 2 мг), в среднем в 6,7 раза и в 8,9 раз (диапазон: от 3,1 до 17,5 раз), соответственно, у здоровых испытуемых.

Влияние позаконазола на сиролимус у пациентов не установлено, однако предполагают, что оно будет различным, в связи с различной экспозицией позаконазола у разных 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 остаточными концентрациями 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 снижаются до верхней границы обычного терапевтического диапазона, должны привлекать пристальное внимание, и следует анализировать клинические симптомы, лабораторные параметры и результаты 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, когда развилась фатальная лейкоэнцефалопатия. 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 дозы циклоспорина.

#### *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 многократное применение позаконазола в форме 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 26 раз) соответственно. Применение позаконазола в форме 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 с атазанавиром в сочетании с ритонавиром вызывало повышение концентрации билирубина в плазме. Необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций и токсических реакций со стороны антиретровирусных препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, во время их одновременного применения с позаконазолом.

*Мидазолам и другие бензодиазепины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4*

Применение позаконазола в форме 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 форме 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 раз (в диапазоне от 1,7 до 6,4 раз), соответственно. Применение позаконазола в форме суспензии для приема внутрь (по 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, принимаемого внутрь (2 мг 1 раз в сутки) в 2,2 и в 4,5 раз соответственно. Кроме того, применение позаконазола в форме 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 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 реакций 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  $AUC_{0-INF}$  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.

#### *Антиретровирусные препараты*

Поскольку нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает концентрацию этих антиретровирусных препаратов в крови.

#### 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 3,4 раза превосходит концентрацию в плазме в равновесном состоянии у человека после приема 300 мг позаконазола в форме таблеток), а также у крыс-самок при дозе до 45 мг/кг (что в 2,6 раза превосходит концентрацию в плазме в равновесном состоянии у человека после приема 300 мг позаконазола в форме таблеток).

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, однако 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.**

##### Резюме профиля безопасности

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

Безопасность позаконазола в форме суспензии для приема внутрь оценивали у более, чем 2400 пациентов и здоровых добровольцев, включенных в клинические исследования, а также у пациентов, которые получали препарат после его выпуска на потребительский рынок. Наиболее часто регистрировались следующие серьезные нежелательные реакции, связанные с препаратом: тошнота, рвота, диарея, пирексия, повышенная концентрация билирубина.

##### Позаконазол в таблетках

Безопасность позаконазола в форме таблеток оценивали у 104 здоровых добровольцев и 230 пациентов, включенных в клиническое исследование для профилактики инвазивных грибковых инфекций.

Безопасность позаконазола в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток оценивали у 288 пациентов, включенных в клиническое исследование для лечения инвазивного аспергиллеза, из которых 161 пациент получили концентрат для приготовления раствора для инфузий и 127 пациента получили препарат в форме таблеток. Препарат в форме таблеток 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 таблеток была меньше, чем при использовании суспензии для приема внутрь. Величина экспозиции в плазме при приеме таблеток была больше, чем при использовании суспензии для приема внутрь.

Безопасность позаконазола в таблетках оценивали у 230 пациентов, включенных в опорное клиническое исследование. Пациенты были включены в несравнительное исследование

фармакокинетики и безопасности позаконазола в таблетках при профилактике грибковых инфекций. У этих пациентов отмечалось нарушение иммунитета вследствие основных заболеваний, таких как злокачественные гематологические новообразования, нейтропения после химиотерапии, РТПХ и состояние после ТГСК. Медиана длительности терапии позаконазолом составляла 28 дней. Двадцать пациентов получали суточную дозу, равную 200 мг, а 210 пациентов получали по 300 мг в сутки (после приема двойной суточной дозы в первый день терапии, в каждой когорте).

Безопасность позаконазола в форме таблеток и концентрата для приготовления раствора для инфузий также была изучена в контролируемом исследовании при лечении инвазивного аспергиллеза. Максимальная длительность лечения инвазивного аспергиллеза была сопоставима с длительностью, изученной для суспензии для приема внутрь при консервативном лечении, и дольше чем для таблеток или концентрата для приготовления раствора для инфузий для профилактики.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

*Нежелательные реакции, связанные с лечением, выявленные в ходе клинических исследований позаконазола.*

Наиболее распространённые нежелательные реакции, связанные с лечением, выявленные в ходе клинических исследований позаконазола с участием как пациентов, так и здоровых добровольцев, указаны в таблице 2.

**Таблица 2.** Нежелательные реакции согласно системно-органному классу, классифицированные по частоте (часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )) \*

<b><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></b>	
<i>Часто:</i>	нейтропения
<i>Нечасто:</i>	тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт селезенки
<i>Редко:</i>	гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, коагулопатия, кровотечения
<b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b>	
<i>Нечасто:</i>	аллергическая реакция
<i>Редко:</i>	реакция гиперчувствительности
<b><i>Эндокринные нарушения</i></b>	

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

<i>Редко:</i>	тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>	
<i>Нечасто:</i>	кашель, носовое кровотечение, икота, заложенность носа, плевритная боль, тахипноэ
<i>Редко:</i>	легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит
<b><i>Желудочно-кишечные нарушения</i></b>	
<i>Очень часто:</i>	тошнота
<i>Часто:</i>	рвота, боль в животе, диарея, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, запор, анально-ректальный дискомфорт
<i>Нечасто:</i>	панкреатит, вздутие живота, энтерит, дискомфорт в эпигастрии, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отек ротовой полости
<i>Редко:</i>	желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость
<b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>	
<i>Часто:</i>	повышенные показатели функциональных проб печени (включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), билирубин, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ))
<i>Нечасто:</i>	гепатоцеллюлярное повреждение печени, гепатит, желтуха, гепатомегалия, холестаза, гепатотоксичность, нарушение функции печени
<i>Редко:</i>	печеночная недостаточность, холестатический гепатит, гепатоспленомегалия, болезненность печени при пальпации, астериксис
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>	
<i>Часто:</i>	сыпь, зуд
<i>Нечасто:</i>	изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, алопеция, дерматит, эритема, петехии
<i>Редко:</i>	синдром Стивенса-Джонсона, везикулярная сыпь
<b><i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i></b>	
<i>Нечасто:</i>	боль в спине, боль в шее, скелетно-мышечная боль, боль в конечности
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>	

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

\* Основываясь на нежелательных реакциях, наблюдаемых для 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 желчных 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

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

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

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

#### **4.9. Передозировка.**

Случаев передозировки позаконазола в таблетках до настоящего времени зарегистрировано не было.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших позаконазол в форме 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 форме суспензии для приема внутрь, по 1200 мг 2 раза в день, 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.**

Противогрибковые средства для системного применения – производные триазола, код АТХ: J02AC04

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Позаконазол ингибирует фермент ланостерол-14 $\alpha$ -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,

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

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.

#### 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*: 0,5 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 ≤ 0,06 мг/л, R > 0,06 мг/л
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 мг/л, R > 0,06 мг/л
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 мг/л, R > 0,06 мг/л
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 мг/л, R > 0,06 мг/л

В настоящее время недостаточно данных для установки клинических пограничных значений для других штаммов *Candida*.

Одновременное применение с другими противогрибковыми средствами

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.

### Дети

Исследователи располагают ограниченными данными о применении позаконазола в форме таблеток в педиатрической практике.

3 пациента в возрасте от 14 до 17 лет включительно получали позаконазол в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток по 300 мг/сутки (2 раза в сутки в первый день, затем 1 раз в сутки) в ходе исследования лечения инвазивного аспергиллеза.

16 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет включительно получали позаконазол в форме суспензии для приема внутрь по 800 мг/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 включительно получали позаконазол в форме суспензии для приема внутрь по 600 мг/сутки, для профилактики инвазивных грибковых инфекций. 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 у них фармакокинетический профиль был 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.**

### Абсорбция

Продолжительность абсорбции позаконазола составляет от 4 до 5 часов и показывает дозозависимую фармакокинетику после однократного или многократного применения в дозах не более 300 мг.

После однократного применения здоровыми испытуемыми позаконазола в таблетках в дозе, равной 300 мг, после приема пищи с высоким содержанием жиров, значения  $AUC_{0-72 \text{ часа}}$  и  $C_{\text{max}}$  были выше, по сравнению со значениями, полученными при применении препарата натощак (51 % и 16 % для  $AUC_{0-72 \text{ часа}}$  и  $C_{\text{max}}$ , соответственно). Согласно

популяционной фармакокинетической модели  $C_{av}$  позаконазола увеличивается на 20% при применении препарата с пищей по сравнению с применением препарата натощак.

Концентрации позаконазола в плазме после введения позаконазола в таблетках у ряда пациентов со временем могут повышаться. Причина такой зависимости от времени пока точно не установлена.

#### Распределение

Средний кажущийся объем распределения позаконазола, принимаемого в виде таблеток, составляет 394 л (42%), варьирующий от 294 до 583 л в исследованиях со здоровыми добровольцами.

Позаконазол характеризуется высокой степенью связывания (более 98%) 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. Метаболиты, экскретируемые через почки и кишечник составляют примерно 17% от введенной меченой радиоактивной дозы.

#### Элиминация

Позаконазол после его применения в форме таблеток медленно выводится из организма, со средним периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ) 29 часов (в диапазоне от 26 часов до 31 часа), при этом среднее значение общего клиренса варьирует от 7,5 до 11 л/ч. После применения  $^{14}C$ - позаконазола радиоактивные метки обнаруживались преимущественно в кале (77% меченой радиоактивной дозы), при этом основная часть (66% меченой радиоактивной дозы) приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации – выводится примерно 14% меченой радиоактивной дозы (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесная концентрация в плазме достигалась к 6 дню при применении дозы, равной 300 мг 1 раз в сутки (после нагрузочной дозы в первый день назначенной терапии – 300 мг 2 раза в сутки).

#### Особые группы пациентов

Согласно популяционной фармакокинетической модели, оценивающей фармакокинетику позаконазола, были спрогнозированы концентрации позаконазола в равновесном состоянии у пациентов, которым вводили позаконазол в форме концентрата для приготовления раствора для инфузии или таблеток по 300 мг 1 раз в сутки, после дозы 2 раза в сутки в 1 день лечения инвазивного аспергиллеза и профилактики инвазивных грибковых инфекций.

**Таблица 3.** Спрогнозированная популяционная медиана (10-я перцентиль, 90-я перцентиль) концентрации позаконазола в равновесном состоянии в плазме крови у пациентов после применения позаконазола в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий или таблеток 300 мг 1 раз в сутки (2 раза в сутки в первый день)

Режим	Популяция	$C_{av}$ (нг/мл)	$C_{min}$ (нг/мл)
Таблетки (натоцак)	Профилактика	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Лечение инвазивного аспергиллеза	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Профилактика	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Лечение инвазивного аспергиллеза	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Популяционный фармакокинетический анализ позаконазола у пациентов позволяет предположить, что расовая принадлежность, пол, почечная недостаточность и заболевание (профилактика или лечение) клинически значимо не влияют на фармакокинетику позаконазола.

*Пол*

Фармакокинетика позаконазола сравнима у мужчин и женщин.

*Лица пожилого возраста*

В целом не было выявлено различий в безопасности применения между пожилыми пациентами и пациентами более молодого возраста.

Популяционная фармакокинетическая модель позаконазола в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток демонстрирует что клиренс позаконазола связан с возрастом.  $C_{av}$  позаконазола в целом сравнима у молодых и у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет); тем не менее  $C_{av}$  повышена на 11 % у самых пожилых людей (в возрасте старше 80 лет). Поэтому рекомендуется тщательно отслеживать развитие нежелательных явлений у самых пожилых пациентов (в возрасте старше 80 лет).

Фармакокинетика позаконазола в форме таблеток сравнима у молодых и у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет).

Фармакокинетические различия в зависимости от возраста не рассматриваются как клинически значимые, поэтому коррекция дозы не требуется.

*Расовая принадлежность*

Исследователи располагают недостаточными данными, для оценки влияния расы на

фармакокинетику позаконазола в таблетках.

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*

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 %. Рекомендуется тщательно отслеживать возможное развитие грибковой инфекции у пациентов с массой тела свыше 120 кг.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

При однократном приеме позаконазола в форме суспензии для приема внутрь почечная недостаточность легкой и умеренной степени ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не оказывала влияния на фармакокинетику позаконазола, 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<sup>2</sup>) AUC позаконазола сильно варьировалась (коэффициент вариации 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 посредством гемодиализа.

Данные рекомендации также можно применить к позаконазолу в виде таблеток, однако, отдельных исследований для таблеток позаконазола не проводилось.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

После однократного введения позаконазола в форме суспензии для приема внутрь в дозе, равной 400 мг, у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной 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 коррективка дозы не требуется, однако, следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно увеличение экспозиции в плазме.

Такие же рекомендации относятся и к позаконазолу в таблетках, хотя специфическое исследование позаконазола в таблетках не проводилось.

### Дети

Опыт применения позаконазола в форме таблеток у детей ограничен (n=3).

У детей была оценена фармакокинетика позаконазола в форме суспензии для приема внутрь. После приема позаконазола в форме суспензии в суточной дозе 800 мг, разделенной на несколько приемов, для лечения инвазивных грибковых инфекций, средняя концентрация препарата в плазме у двенадцати пациентов в возрасте от 8 до 17 лет включительно была сравнима с этим показателем у пациентов в возрасте от 18 до 64 лет включительно (в среднем, 776 нг/мл и 817 нг/мл соответственно). Фармакокинетические данные для детей младше 8 лет отсутствуют. Также по данным профилактических исследований средняя концентрация позаконазола в равновесном состоянии ( $C_{av}$ ) у десяти подростков в возрасте от 13 до 17 лет включительно была сравнима с  $C_{av}$  у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше.

### **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.

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 8,5 раз концентрации, достигавшиеся при применении терапевтических доз у человека. Эхокардиография обнаружила отсутствие признаков декомпенсации сердечной деятельности в исследовании фармакологической безопасности повторных доз у крыс при уровне системного воздействия в 2,1 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 2,1 и в 8,5 раз превышавших показатели у человека при введении терапевтических доз, соответственно.

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 доз, 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ.**

#### Ядро таблетки:

гипромеллозы ацетата сукцинат

целлюлоза микрокристаллическая

гидроксипропилцеллюлоза

кремния диоксид

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки (Опадрай® II желтый 85F92209):

поливинилспирт частично гидролизованый

макрогол-3350

титана диоксид (E171)

тальк

краситель железа оксид желтый (E172)

## **6.2. Несовместимость.**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения).**

2 года

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении.**

Хранить при температуре ниже 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки.**

По 12 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПТФХЭ и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (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.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

электронная почта: [dproc.russia@merck.com](mailto:dproc.russia@merck.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-N (000074)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

12.08.2020

Общая характеристика лекарственного препарата Ноксафил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.