Ноксафил



Код АТХ:

- J02AC04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Позаконазол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Суспензия для приема внутрь белого цвета; допускается наличие полупрозрачных или непрозрачных полутвердых частиц белого цвета.

	1 мл
позаконазол (микронизированный)	40 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80, симетикон, натрия бензоат, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, глицерол, камедь ксантановая, декстроза жидкая, титана диоксид, ароматизатор вишневый (#13174), вода очищенная.

105 мл - флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат. Позаконазол ингибирует фермент ланостерол 14α-деметилазу (CYP51), который катализирует важный этап биосинтеза эргостерола, основного компонента цитоплазматической мембраны грибов. Вследствие этого позаконазол отличается широким спектром противогрибкового действия. Активен против возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, включая штаммы, резистентные к другим противогрибковым препаратам.

Позаконазол *активен в отношении* грибов рода Candida (т.ч. штаммов Candida albicans, резистентных к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, Candida glabrata и Candida kruseiy, резистентных или менее чувствительных к флуконазолу, Candida lusitaniae, резистентных или менее чувствительных к амфотерицину B), Aspergillus spp. (т.ч. изолятов Aspergillus spp., резистентных к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину B). Позаконазол, в отличие от других азольных противогрибковых препаратов, *активен в отношении* возбудителей зигомикоза (Absida

spp., Mucor spp., Rhizopus spp., Rhizomucor spp.).

В экспериментах in vitro и в клинических исследованиях позаконазол продемонстрировал активность против следующих микроорганизмов: Aspergillus spp. (Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus terreus, Aspergillus nidulans, Aspergillus niger, Aspergillus ustus, Aspergillus ochraceus), Candida spp. (Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis), Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, Histoplasma capsulatum, Pseudallescheria boydii, Alternaria spp., Exophiala spp., Fusarium spp., Ramichloridium spp., Rhizomucor spp., Mucor spp., Rhizopus spp.

В экспериментах in vitro позаконазол продемонстрировал активность также против следующих микроорганизмов: Candida spp. (Candida dubliniensis, Candida famata, Candida guiltiermondii, Candida lusitaniae, Candida kefyr, Candida rugosa, Candida tropicalis, Candida zeylanoides, Candida inconspicua, Candida lipolytica, Candida norvegensis, Candida pseudotropicalis), Cryptococcus laurentii, Kluyveromyces marxianus, Saccharomyces cerevisiae, Yarrowiali polytica, Pichia spp., Trichosporon spp., Aspergillus sydowii, Bjerkandera adusta, Blastomyces dermatitidis, Epidermophyton floccosum, Paracoccidioides brasiliensis, Scedosporium apiospermum, Sporothrix schenckii, Wangiella dermatitidis, Absida spp., Apophysomyces spp., Bipolaris spp., Curvularia spp., Microsporum spp., Paecilomyces spp., Penicillium spp., Trichophyton spp. Однако в клинических исследованиях эффективность и безопасность позаконазола при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, не изучены.

В лабораторных условиях не удалось получить штаммов Candida albicans, устойчивых к позаконазолу. Спонтанно мутировавшие лабораторные штаммы Aspergillus fumigatus, показавшие снижение чувствительности к позаконазолу, встречались с частотой от $1x10^{-8}$ до $1x10^{-9}$. Клинические изоляты Candida albicans и Aspergillus fumigatus со сниженной чувствительностью к позаконазолу встречаются редко. В этих редких случаях не установлено отчетливой зависимости между сниженной чувствительностью к позаконазолу и его клинической неэффективностью. Известны случаи клинической эффективности позаконазола при микозах, обусловленных устойчивыми к азольным противогрибковым препаратам или амфотерицину B возбудителями, против которых позаконазол был активен in vitro. Критерии клинического значения чувствительности in vitro каких-либо грибов к позаконазолу не установлены.

При исследовании комбинаций позаконазола с каспофунгином или амфотерицином B in vitro и in vivo не было или почти не было выявлено антагонизма противогрибковых препаратов, в некоторых случаях отмечали аддитивный эффект. Клиническое значение результатов этих исследований не определено.

Фармакокинетика

Всасывание

Продолжительность абсорбции позаконазола составляет, в среднем, от 3 до 5 ч. Позаконазол отличается линейной фармакокинетикой при однократном или многократном приеме в дозах до 800 мг. При использовании позаконазола в дозах более 800 мг/сут увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Изменение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола. Разделение приема суточной дозы позаконазола (по 400 мг 2 раза/сут) приводит к увеличению фармакокинетических показателей на 184% по сравнению с однократным приемом 800 мг.

По сравнению с приемом натощак, AUC 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 V_d (1114 л), что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови.

Равновесное состояние достигается через 7-10 дней многократного применения препарата.

Метаболизм

Позаконазол не образует активных циркулирующих метаболитов, и маловероятно, что его концентрация изменяется под действием ингибиторов изоферментов P450. Из числа циркулирующих метаболитов основную массу составляют глюкуронидные конъюгаты позаконазола и небольшая доля окисленных (через P450) метаболитов.

Выведение

Выведение метаболитов через почки и через кишечник составляет примерно 17% от введенной дозы.

Позаконазол медленно выводится из организма, средний $T_{1/2}$ составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс - 32 л/ч. Препарат выводится преимущественно через кишечник (77%), при этом основная часть (66%) приходится на активное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации - примерно 14% (активное вещество составляет менее 0.2%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

После применения позаконазола в суточной дозе 800 мг, разделенной на несколько приемов, концентрация препарата в плазме у больных 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.

У пожилых людей (старше 65 лет) отмечено увеличение C_{max} на 26% и AUC на 29% по сравнению с людьми в возрасте 18-45 лет. Однако в клинических исследованиях показатели безопасности позаконазола у людей молодого и пожилого возраста были сходными. Поэтому корректировки дозы в зависимости от возраста не требуется.

Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различается. Нет необходимости в изменении дозы препарата в зависимости от пола.

Отмечено небольшое (на 16%) снижение AUC и C_{max} позаконазола у лиц негроидной расы. Корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

При однократном применении позаконазола почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (n=18, КК >20 мл/мин/1.73 м^2) не оказывала влияния на фармакокинетику препарата, поэтому корректировки дозы у этой категории пациентов не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (n=6, КК<20 мл/мин/1.73 м^2) AUC позаконазола сильно варьировала (коэффициент вариации 96%) по сравнению с другими пациентами с почечной недостаточностью (коэффициент вариации <40%). Однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, маловероятно, что почечная недостаточность тяжелой степени влияет на фармакокинетику препарата, поэтому корректировки дозы не требуется и в этом случае.

У больных с печеночной недостаточностью отмечено увеличение $T_{1/2}$ (26.6 ч, 35.3 ч и 46.1 ч - для легкой, умеренной и тяжелой степени печеночной недостаточности по Чайлд-Пью соответственно), по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (22.1 ч). Ввиду ограниченности фармакокинетических данных рекомендации по корректировке дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не разработаны.

Показания к применению:

Профилактика инвазивных грибковых инфекций 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.

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 (мукормикоз), 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).

Лечение 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.

Относится к болезням:

- Гематомы
- Зигомикоз
- Инфекции
- Микоз

Противопоказания:

— совместное применение с алкалоидами спорыньи (в связи с риском повышения концентрации алкалоидов спорыньи в крови и развития эрготизма);

— совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом,

галофантрином или хинидином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови, последующего удлинения интервала QTc и, в редких случаях, развития желудочковой тахикардии типа "пируэт";

— совместное применение с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы симвастатином, ловастатином и аторвастатином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови и развития рабдомиолиза);

— повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при повышенной чувствительности к другим азольным соединениям в анамнезе, при тяжелом нарушении функции печени, врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc, при кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью, синусовой брадикардии, диагностированных симптоматических аритмиях, при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc (кроме перечисленных в разделе "Противопоказания"), в связи с повышенным риском развития нарушений сердечного ритма.

Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать внутрь во время еды. Пациенты, которые не могут совмещать прием препарата с обычной пищей, для улучшения всасывания позаконазола должны принимать препарат одновременно с приемом жидких пищевых добавок. Перед употреблением суспензию необходимо тщательно взболтать.

Для *профилактики инвазивных грибковых инфекций* препарат назначают по 200 мг (5 мл) 3 раза/сут. 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 Ноксафилом следует начинать за несколько дней до ожидаемого начала развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после увеличения числа нейтрофилов до уровня более 500/мл.

Для *лечения инвазивных грибковых инфекций, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при непереносимости других противогрибковых лекарственных средств* назначают по 400 мг (10 мл) 2 раза/сут. Пациентам, которые не могут принимать препарат с едой или пищевыми добавками, рекомендуется принимать Ноксафил по 200 мг (5 мл) 4 раза/сут. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента, выраженности иммунодефицита и эффективности проводимого лечения.

Для *лечения орофарингеального кандидоза* назначают по 200 мг (5 мл) 1 раз/сут - в первый день лечения (вводная доза), затем по 100 мг (2.5 мл) 1 раз/сут в течение последующих 13 дней.

Для *лечения орофарингеального кандидоза, рефрактерного к итраконазолу и/или флуконазолу* назначают по 400 мг (10 мл) 2 раза/сут. Длительность терапии зависит от тяжести основного заболевания пациента и эффективности проводимого лечения.

Увеличение дозы Ноксафила более 800 мг/сут не приводит к повышению эффективности лечения.

При **нарушении функции почек** не отмечается изменений фармакокинетических показателей, поэтому коррекции дозы при нарушении функции почек не требуется.

При **нарушении функции печени** соответствующие фармакокинетические данные ограничены, поэтому рекомендации по коррекции дозы у данной группы пациентов не выработаны. У небольшого числа пациентов со сниженной функцией печени наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ позаконазола.

Побочное действие:

Ниже приведены все связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях, включавших 2400 пациентов; из них 172 пациента получали позаконазол не менее 6 мес, а 58 пациентов получали позаконазол не менее 12 мес.

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 печеночных ферментов, тошноту, сыпь и рвоту.

Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов, получавших позаконазол с целью профилактики инвазивных микозов, включали гипербилирубинемию, повышение печеночных ферментов, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту.

Зарегистрирован единичный случай развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" у пациента, находившегося в тяжелом состоянии и имевшего множественные факторы риска, которые в совокупности могли привести к данному осложнению, такие как аритмия, недавнее проведение кардиотоксической химиотерапии, гипокалиемия и

гипомагниемия в анамнезе.

Редкие случаи развития гемолитико-уремического 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.

Побочные эффекты позаконазола классифицированы по частоте: часто (>1/100, но <1/10), нечасто (>1/1000, но <1/100), редко (>1/10 000, но <1/1000) и по убыванию тяжести в пределах каждой частотной группы.

Со стороны системы кроветворения: часто - нейтропения; нечасто - тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия; редко - гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, нарушение свертываемости крови, кровотечения (неуточненные).

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции; редко - синдром Стивенса-Джонсона, реакции повышенной чувствительности.

Со стороны эндокринной системы: редко - надпочечниковая недостаточность, снижение уровня гонадотропинов.

Со стороны ЦНС: часто - парестезия, головокружение, сонливость, головная боль; нечасто - судороги, невропатия, гипестезия, тремор; редко - психоз, депрессия, обморок, энцефалопатия, периферическая невропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто - расплывчатое зрение; редко - диплопия, скотома.

Со стороны органа слуха: редко - нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - удлинение интервала QTc/QT, отклонения в ЭКГ, сердцебиение, повышение или понижение АД; редко - желудочковая тахикардия (в т.ч. типа "пируэт"), внезапная смерть, остановка сердца и дыхания, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен (неуточненный).

Со стороны дыхательной системы: редко - легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, рвота, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, вздутие живота, повышение функциональных показателей печени (включая АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ); нечасто - изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, панкреатит, повреждение гепатоцитов; редко - желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника, печеночная недостаточность, холестатический гепатит, холестаз, гепатоспленомегалия, болезненность печени, астериксис (печеночный тремор), тяжелое поражение печени с летальным исходом.

Дерматологические реакции: часто - сыпь; нечасто - алопеция; редко - везикулярная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - почечная недостаточность (в т.ч. острая), повышение уровня креатинина в крови; редко - интерстициальный нефрит, почечно-канальцевый ацидоз.

Со стороны половой системы: нечасто - нарушения менструального цикла; редко - боль в молочной железе.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто - изменение сывороточных концентраций других лекарственных средств.

Прочие: часто - лихорадка, астения, утомление, нарушение электролитного баланса; нечасто - гипергликемия, отек, слабость, боль, озноб, недомогание; редко - отек языка, отек лица.

Передозировка:

У пациентов, получавших позаконазол в дозах до 1600 мг/сут, 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/сут в течение 3 дней. Нежелательных явлений, связанных с передозировкой, у данного пациента отмечено не было.

Позаконазол не выводится при помощи гемодиализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Информации о применении позаконазола у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на плод. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять эффективную контрацепцию во время лечения

позаконазолом.

Использование позаконазола во время беременности противопоказано, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Позаконазол выделяется с молоком у лактирующих крыс. Экскреция позаконазола с грудным молоком у людей не изучена. При назначении позаконазола грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Позаконазол метаболизируется путем глюкуронирования УДФ (ферментативная реакция II фазы) и является субстратом для выведения p-гликопротеином in vitro. Таким образом, ингибиторы (например, верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, эритромицин) или индукторы (например, рифампицин, рифабутин, определенные противосудорожные препараты) этого метаболического пути могут повышать или снижать, соответственно, концентрацию позаконазола в плазме.

Эфавиренз (400 мг 1 раз/сут) снижает C_{max} в плазме и AUC для позаконазола на 45% и 50% соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и эфавиренза, если преимущества такого применения не превышают его риска для данного пациента.

Рифабутин (300 мг 1 раз/сут) снижает C_{max} и AUC для позаконазола на 57% и 51%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и рифабутина или сходных индукторов (например, рифампицина), если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента.

Фенитоин (200 мг 1 раз/сут) снижает C_{max} и AUC для позаконазола на 41% и 50%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и фенитоина или сходных индукторов (например, карбамазепина, фенобарбитала, примидона), если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента.

Концентрация позаконазола в плазме (C_{max} и AUC) может снижаться на 39%, если позаконазол вводится совместно с циметидином (400 мг 2 раза/сут). Эффект связан с уменьшением абсорбции, вероятно, вторичной к снижению кислотности желудочного сока. Следует избегать совместного применения позаконазола и циметидина, если преимущества совместного применения не превышают его риска для данного пациента. Влияние других блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов или ингибиторов протоновой помпы, способных снижать кислотность желудочного сока в течение нескольких часов, на уровень позаконазола в плазме не изучено, однако из-за вероятного снижения биодоступности позаконазола следует, по возможности, избегать его совместного применения с этими препаратами.

Позаконазол является ингибитором CYP3A4. Введение позаконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут повышает содержание (AUC) мидазолама - субстрата CYP3A4 - на 83% после его в/в введения. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении позаконазола и субстратов изофермента CYP3A4, вводимых в/в, при этом может потребоваться снижение дозы субстратов изофермента CYP3A4. Влияние позаконазола на концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме при их пероральном приеме не изучено, но можно ожидать, что оно будет намного более выражено, чем при в/в введении субстратов. Если позаконазол применяют совместно с пероральными субстратами изофермента CYP3A4, которые при повышении концентрации в плазме могут вызывать серьезные нежелательные явления, то следует тщательно контролировать уровень субстратов изофермента CYP3A4 в крови и отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и, при необходимости, снижать их дозу.

Совместное 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 QT и, в редких случаях, развитием желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Позаконазол может повышать концентрацию в крови алкалоидов спорыньи (эрготамина и дигидроэрготамина), что может привести к отравлению - эрготизму. Совместное применение алкалоидов спорыньи и позаконазола противопоказано.

Позаконазол может существенно повышать концентрацию в крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин, ловастатин и аторвастатин), которые метаболизируются изоферментом CYP3A4. Во время лечения позаконазолом прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должен быть прекращен, поскольку повышение концентрации этих веществ в крови ассоциируется с развитием рабдомиолиза.

Позаконазол может повышать концентрацию в крови алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина), что может вызвать нейротоксические реакции. Поэтому следует избегать совместного применения позаконазола и алкалоидов барвинка, если преимущества комбинированной терапии не превышают ее риска для данного пациента. При необходимости совместного применения этих препаратов рекомендуется корректировать дозу алкалоида барвинка.

Позаконазол повышает C_{max} и AUC рифабутина на 31% и 72%, соответственно. Следует избегать совместного применения позаконазола и рифабутина, если преимущества комбинированной терапии не превышают ее риска для данного пациента. При совместном применении этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать формулу крови и наличие побочных эффектов, связанных с повышенной концентрацией рифабутина (например, увеита).

У пациентов, перенесших пересадку сердца и принимающих стабильную дозу циклоспорина, позаконазол в дозе 200 мг 1 раз/сут повышает концентрацию циклоспорина в крови, что требует снижения дозировки. 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. Рекомендуется контролировать уровень циклоспорина в крови перед началом лечения позаконазолом, во время лечения и по его окончании, адаптируя, при необходимости, дозу циклоспорина.

Позаконазол повышает C_{max} и AUC такролимуса (разовая доза - 50 мкг/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 приема позаконазола. При назначении позаконазола пациентам, принимающим такролимус, доза последнего должна быть снижена (например, до 1/3 от текущей дозы). После начала совместного применения препаратов и по окончании применения позаконазола следует тщательно контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

У здоровых добровольцев применение позаконазола (400 мг 2 раза/сут в течение 16 дней) повышает C_{max} и AUC сиролимуса (2 мг 1 раз/сут) в среднем в 6.7 раза и 8.9 раз соответственно. При назначении лечения позаконазолом пациентам, принимающим сиролимус, доза последнего должна быть уменьшена (например, до 1/10 от принимаемой дозы). При этом необходимо часто мониторировать концентрацию сиролимуса в крови. Рекомендуется контролировать уровень сиролимуса в крови перед началом лечения позаконазолом, во время лечения и по его окончании, корректируя, при необходимости, дозу сиролимуса.

Клинические исследования показали отсутствие клинически значимого взаимодействия зидовудина, ламивудина, ритонавира и индинавира с позаконазолом, в связи с чем коррекции их режима дозирования не требуется.

Антиретровирусные препараты (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает содержание этих антиретровирусных препаратов в крови. Пациенты, принимающие данные препараты совместно с позаконазолом, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением для выявления возможных токсических реакций.

Поскольку ингибиторы ВИЧ-протеазы являются субстратами изофермента CYP3A4, можно ожидать, что позаконазол повышает содержание этих антиретровирусных препаратов в крови. У здоровых добровольцев применение позаконазола (400 мг 2 раза/сут в течение 7 дней) повышает C_{max} и AUC атазанавира (300 мг 1 раз/сут в течение 7 дней) в среднем в 2.6 раза и в 3.7 раза соответственно. Применение позаконазола у здоровых добровольцев (400 мг 2 раза/сут в течение 7 дней) повышает C_{max} и AUC атазанавира в меньшей степени при совместном назначении с ритонавиром (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира 1 раз/сут в течение 7 дней) - в среднем в 1.5 раза и в 2.5 раза соответственно. Пациенты, принимающие данные препараты совместно с позаконазолом, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением для выявления возможных токсических реакций.

Применение позаконазола в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 7 дней повышает C_{max} и AUC мидазолама (400 мкг в/в 1 раз/сут) в среднем в 1.3 раза и в 4.6 раза соответственно. Применение позаконазола в дозе 400 мг 2 раза/сут в течение 7 дней повышает C_{max} и AUC мидазолама (при его в/в введении) в 1.6 раза и в 6.2 раза соответственно. Оба режима дозирования позаконазола увеличивают C_{max} и AUC мидазолама, применяемого внутрь в дозе 2 мг 1 раз/сут, в 2.2 раза и в 4.5 раза соответственно. Кроме того, применение позаконазола в дозах 200 мг и 400 мг увеличивает $T_{1/2}$ мидазолама примерно с 3-4 ч до 8-10 ч при совместном применении. Следует соблюдать осторожность при назначении бензодиазепинов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, пациентам, получающим позаконазол.

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

Введение других азолов сопровождается повышением содержания дигоксина. Поэтому позаконазол может также повышать концентрацию дигоксина в крови, в связи с чем, следует контролировать его уровень при совместном введении с позаконазолом и по окончании сочетанной терапии.

У некоторых здоровых добровольцев при совместном применении глипизида и позаконазола отмечено снижение концентрации глюкозы. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, получающих препараты сульфонилмочевины и позаконазол.

Особые указания и меры предосторожности:

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 при необходимости следует произвести коррекцию противогрибковой терапии, если это необходимо.

Не имеется информации о перекрестной чувствительности между позаконазолом и другими противогрибковыми

азольными соединениями. Следует соблюдать осторожность при назначении Ноксафила пациентам с повышенной чувствительностью к другим азолам.

При лечении позаконазолом были зарегистрированы сообщения об изменении функции печени (например, от слабого до умеренного повышения уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина в сыворотке крови) во время лечения позаконазолом. Эти реакции наблюдали, главным образом, у пациентов с тяжелыми фоновыми заболеваниями (например, онкогематологическими), и они не были основанием для прекращения терапии. 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 тяжелые реакции со стороны печени с летальным исходом. Необходимо соблюдать осторожность при назначении позаконазола пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У таких пациентов удлинение периода полувыведения препарата может привести к усилению его действия.

Пациенты, у которых на фоне терапии Ноксафилом 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, определение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина в сыворотке крови).

Некоторые азольные соединения вызывают удлинение интервала QT. Не следует вводить Ноксафил совместно с препаратами, являющимися субстратом для изофермента CYP3A4 и удлиняющими интервал QT. Следует соблюдать осторожность при назначении Ноксафила 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 приеме препаратов, удлиняющих интервал QT (за исключением указанных в разделе "Противопоказания").

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

Позаконазол является ингибитором изофермента CYP3A4 и, если пациент уже принимает препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, то позаконазол должен применяться только в особых обстоятельствах.

Концентрация позаконазола может существенно снижаться при применении в комбинации с рифамициновыми антибактериальными средствами (рифампицин, рифабутин), противосудорожными препаратами (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и циметидином. Поэтому следует избегать их совместного применения с позаконазолом, если преимущества совместного применения не превышают риска для пациента.

В рекомендуемой суточной дозе Ноксафила содержится примерно 7 г глюкозы. Препарат не следует назначать пациентам с синдромом мальабсорбции (нарушенной абсорбцией глюкозы/галактозы).

Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с выраженной дисфункцией ЖКТ, 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.

Использование с педиатрии

Эффективность и безопасность применения Ноксафила у **детей в возрасте до 13 лет** не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии Ноксафила на способность управлять автомобилем и другими механизмами не имеется.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелом нарушении функции печени.

Применение в детском возрасте

Эффективность и безопасность применения Ноксафила у **детей в возрасте до 13 лет** не установлены.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C; не замораживать.

После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 4 недель. Не использовать по истечении срока годности.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Noksafil