

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСЗОЛ

(ESZOL[®])

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 таблетка містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry II 85G54039 рожевий: частково гідролізований спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколі, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: капсулоподібні таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору, з логотипом «ITR 100» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Щодо ітраконазолу граничні значення були встановлені лише для *Candida spp.* Для поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2 граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI такі: чутливі $\leq 0,125$, чутливі дозозалежні 0,25–0,5, резистентні ≥ 1 мкг/мл. Граничні значення не були встановлені для

міцеліальних грибків.

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffe* та інші різновиди дріжджів та грибків.

Candida krusei, *Candida glabrata* та *Candida tropicalis* загалом є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибків, що не пригнічуються ітраконазолом, є зигоміцети (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, та *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* та *Scopulariopsis spp.*

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Описані механізми включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомляли про резистентні до ітраконазолу штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

Пікова концентрація у плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол кумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій, як правило, досягається впродовж 15 днів зі значеннями C_{max} 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу варіює від 16 до 28 годин після однократної дози та збільшується до 34–42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж 7–14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Середній плазматичний кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл/хв. Завдяки насичуваному печінковому метаболізму при вищих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

Абсорбція.

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації після прийому внутрішньо досягаються впродовж 2–5 годин. Абсолютна біологічна доступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при вживанні одразу після прийому препарату висококалорійної їжі.

Абсорбція ітраконазолу в таблетках знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо таблетки Есзол® застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг лікарського засобу Есзол® натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2 -рецепторів, абсорбція ітраконазолу була зіставною з такою після застосування таблеток Есзол® окремо.

Розподіл.

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми крові (99,8 %), причому альбумін є головним зв'язувальним компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також інтраконазол має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його обширний розподіл у тканинах: концентрації у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2–3 рази вищі за концентрації у плазмі крові. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо у шкірі, у 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрація у спинно-мозковій рідині значно нижча, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

Біотрансформація.

Ітраконазол значною мірою розщеплюється у печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Одним з таких метаболітів є гідроксиітраконазол, що має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксиітраконазолу у плазмі крові приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу.

Виведення.

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів з сечею та приблизно 54 % – з калом. Виведення початкової лікарської речовини нирками становить менше 0,03 % дози, у той час як виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 % до 18 %. Кліренс ітраконазолу знижується у разі вищих доз через насичуваний печінковий метаболізм.

Лінійність/нелінійність.

Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється у плазмі крові впродовж багаторазового прийому. Рівноважні концентрації досягаються протягом 15 днів, значення C_{max} та AUC у 4–7 разів вищі, ніж після одноразового застосування. Середній період напіввиведення становить 40 годин після повторюваних доз.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Фармакокінетичне дослідження із

застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу було проведено з участю здорових та хворих на цироз пацієнтів. Не спостерігалось клінічно значущої різниці AUC між цими двома групами. У пацієнтів із цирозом спостерігалось клінічно значуще зменшення середньої C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37 ± 17 проти 16 ± 5 годин). Хоча загальні концентрації ітраконазолу, на основі AUC, були зіставними в обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам, з цирозом.

Ниркова недостатність.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу було проведено з участю пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія, гемодіаліз, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо нижчою порівняно з параметрами у здорових добровольців. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації в часових профілях показали суттєву міжсуб'єкту варіабельність.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок. Діаліз не має впливу на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксіітраконазолу.

Діти.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводили з застосуванням ітраконазолу для перорального застосування (капсули). Індивідуальні дози варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування – 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу і загального кліренсу від віку пацієнта, проте був помічений слабкий зв'язок між віком пацієнта, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням ітраконазолу. Уявний кліренс та об'єм розподілу залежали від маси тіла пацієнта.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;
- висівкоподібний лишай;
- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;
- орофарингеальний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;

- гістоплазмоз;

- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату);

- аспергільоз та кандидоз;

- криптококоз (у тому числі криптококовий менінгіт): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи (ЦНС);

- підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Ітраконазол слід призначати для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

· Ітраконазол протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

· Протипоказано одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, зокрема до тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком. Дані лікарські засоби зазначені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

· Протипоказано застосування ітраконазолу пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Особливості застосування»).

· Не слід застосовувати ітраконазол у період вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування ітраконазолом а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та таблеток ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, ітраконазол слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад, алюмінію гідроксид) слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування ітраконазолу;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксиітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- протівірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків за 2 тижні до, протягом, та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно розвитку симптомів збільшення або

продовження фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності – зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол.

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі крові. Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та ліків, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Пацієнтам із цирозом печінки або пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відмінити препарат слід поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповано у такі категорії:

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак або симптомів збільшення або продовження фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу у плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендований у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або продовження фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності – зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Таблиця 1.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом та рекомендації щодо застосування

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
Альфа-блокатори		Гамсулозин	

Анальгетичні	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
Антиаритмічні	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
Антибактеріальні		Рифабутин ^a	
Антикоагулянти та антитромбоцитарні		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
Протисудомні		Карбамазепін ^a	
Протидіабетичні			Репаглінід, саксагліптин
Антигельмінтні та протипротозойні	Галофантрин		Празиквантел
Антигістамінні	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
Проти мігрені	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
Антинеопластичні	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
Антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
Противірусні			Маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
Бета-блокатори			Надолол
Блокатори кальцієвих каналів	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нісодипін		Інші дигідропіридини, у тому числі верапаміл
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	
Діуретики	Еплеренон		
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	Цизаприд		Апрепітант, домперидон

Імуносупресори		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
Засоби, які регулюють рівень ліпідів	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Засоби, які впливають на дихальну систему		Сальметерол	
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти			Ребоксетин
Засоби, які впливають на сечовидільну систему		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
Інші	Колхіцин пацієнтам з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретинοїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол.

Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід призначати з обережністю при одночасному застосуванні ітраконазолу та контролювати терапевтичну і побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість.

Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні ітраконазолу пацієнтам з

гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце.

У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол проявляє негативний інотропний ефект, повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної з його застосуванням. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як тяжкість діагнозу, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза), а також індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, що може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку.

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко повідомлялися про тяжку гепатотоксичність, у тому числі гостру печінкову недостатність з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігалися протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі появи симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, підвищеної втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. При наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення

ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози таблеток ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки.

Зниження кислотності шлунка.

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з таблеток погіршується. Пацієнтам, які одночасно з ітраконазолом застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), слід дотримуватися щонайменше двогодинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлогідрією, наприклад хворим на СНІД або таким, які приймають H_2 -блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати ітраконазол з напоями типу кола (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дані щодо застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Препарат не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки.

Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку слід розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху.

Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необоротною.

Пацієнти з імунною недостатністю.

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад пацієнти з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю.

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «*Фармакокінетика*») таблетки ітраконазолу не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД.

Для пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (менінгеальний або неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримувального лікування.

Нейропатія.

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу, слід припинити прийом препарату.

Перехресна резистентність.

Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибків *Candida*, що спричиняють захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування ітраконазолом.

Потенціал взаємодії.

Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказані, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Допоміжні речовини.

Препарат містить цукор та лактозу. Уразі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ітраконазол не слід призначати вагітним, окрім станів, що загрожують життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід.

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Є обмежені дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності. Повідомляли про випадки аномалій розвитку (вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку). Однак причинний зв'язок з ітраконазолом не був встановлений. Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу у І триместрі вагітності (переважно у пацієнок, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку

порівняно з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку, які приймають ітраконазол, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

Період годування груддю.

Незначні кількості ітраконазолу екскретуються у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом для матері. У разі необхідності жінці слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки застосовувати перорально одразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Таблетки слід ковтати цілими.

Таблица 2.

Схеми лікування дорослих для кожного показання:

Показання для застосування	Доза	Тривалість
• Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу	1 день
• Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
• Паховий дерматомікоз,	100 мг 1 раз на добу	15 днів
дерматофітія тулуба	200 мг 1 раз на добу	7 днів
• Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг 1 раз на добу	30 днів
• Орофарингеальні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів пацієнтам із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів.		
• Оніхомікози (ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього)	200 мг 1 раз на добу	3 місяці

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 1–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних та орофарингеальних кандидозів, та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов'язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж з плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень потрібно коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію:

Таблиця 3.

Системні мікози		
Показання для застосування	Дозування	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	Підтримуюча терапія (див. розділ «Особливості застосування»).
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.
Підтримувальне лікування пацієнтів із СНІДом	200 мг 1 раз на добу	
Профілактика у пацієнтів з нейтропенією	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.

¹ Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів зі СНІДом та з нейтропенією може призвести до низької концентрації ітраконазолу в крові та зниження ефективності. У таких випадках рекомендується моніторинг рівня ітраконазолу в крові та у разі необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

Застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій нирок обмежені. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким

пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування.

Загалом побічні реакції, про які повідомляли у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку лімфатичної системи та крові: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, сироваткова хвороба; ангіоневротичний набряк; анафілактичні, анафілактоїдні та алергічні реакції.

З боку метаболізму: гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпокальціємія.

З боку нервової системи: периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, головний біль, запаморочення, дисгевзія.

З боку органів зору: порушення зору (у тому числі помутніння зору та диплопія).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: тиніт, тимчасова або стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця: серцева недостатність, застійна серцева недостатність.

З боку органів дихання: набряк легенів, диспное, риніт, синусит.

З боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея, запор, здуття живота, метеоризм, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функцій печінки, тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гостра печінкова недостатність, гепатит, збільшення рівня печінкових ферментів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, світлочутливість, висипання, кропив'янка, алопеція, свербіж.

З боку м'язово-скелетної системи: міалгія, артралгія.

З боку сечовидільної системи: полакіурія, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

Загальні розлади: набряки, пірексія.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 або по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

