

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.07.2015 № 468
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10774/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.10.2017 № 1246

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 OraDry П 85G54039 рожевий: частково гідролізований спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколи, 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 marneffeii* 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.*

Фармакокінетика.

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 biodоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при вживанні одразу після прийому препарату висококалорійної їжі.

Розподіл.

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми крові (99,8 %), причому альбумін є головним зв'язувальним компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також ітраконазол 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.

Біотрансформація.

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

Згідно з дослідженнями *in vitro*, СYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу.

Виведення.

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів з сечею та приблизно 54 % – з калом. Виведення вихідної 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: 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).

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам, хворим на цироз.

Ниркова недостатність: доступна лише обмежена кількість даних щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції нирок. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;
- висівкоподібний лишай;

- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporium 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 (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;
 - підтримувальна терапія у пацієнтів із СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

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

Протипоказання.

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

Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів СYP3A4. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій та станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом СYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність СYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором СYP3A4 та Р-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 в плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунку (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-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.

Однчасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідрокси-ітраконазолу, 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;
- противірусні: ефавіренц, невірапін.

Однчасне 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 над потенційним ризиком. 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: цiproфлосацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- противірусні: ритонавір-підсилений дарунавір, ритонавір-підсилений фосампrenaвір, 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 ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол:

Ітраконазол та його основний метаболіт гідрокси-ітраконазол 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 плазмових концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказане призначення 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. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміна препарату має бути поступовою. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповані у наступні 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 чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендовано у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Приклади ліків, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями.

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетичні</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		Рифабутин ^a	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		Карбамазепін ^a	
<i>Протидіабетичні</i>			Репаглінід, саксагліптин
<i>Антигельмінтні та протипротозойні</i>	Галофантрин		Празиквантел
<i>Антигістамінні</i>	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
<i>Проти мігрені</i>	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
<i>Антинеопластичні</i>	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрекстат, алкалоїди барвінку
<i>Антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні</i>	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
<i>Противірусні</i>			Маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
<i>Бета-блокатори</i>			Надолол
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нісолдипін		Інші дигідропіридини, включно з верапамілом

<i>Засоби, що впливають на серцево-судинну систему</i>	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	
<i>Діуретики</i>	Еплеренон		
<i>Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт</i>	Цизаприд		Апрепітант, домперидон
<i>Імуносупресори</i>		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сіролімус), такролімус, темсіролімус
<i>Засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		Сальметерол	
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти</i>			Ребоксетин
<i>Засоби, які впливають на сечовидільну систему</i>		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
<i>Інші</i>	Колхіцин у пацієнтів з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретіноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

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

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

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол.

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

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 відновлювалося перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол проявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із його застосуванням. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж серед повідомлень з меншою добовою дозою, отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам з наявною застійною серцевою недостатністю або у анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як важкість показання, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та 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, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та 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 зустрічалися випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності 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 випадку прояву ознак або 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. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Зниження кислотності шлунку.

При зниженій кислотності шлунку 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 ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД або таким, які приймають H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати ітраконазол з напоями типу кола.

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.

Повідомлялося про випадки тимчасової чи 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 незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю.

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад пацієнти з нейтропенією, СНІДом чи 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.

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

Нейропатія.

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

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.

Ітраконазол може клінічно значуще взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»). Ітраконазол слід застосовувати не раніше, ніж через 2 тижні після завершення лікування індукторами СYP3A4 (рифампіцином, рифабутином, фенобарбіталом, фенітоїном, карбамазепіном, екстрактом звіробію (*Hypericum perforatum*)). Застосування ітраконазолу одночасно з цими лікарськими засобами може призвести до недостатньої терапевтичної концентрації ітраконазолу в плазмі крові, і, відповідно, до неефективності лікування.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить цукор, що слід враховувати при призначенні хворим на цукровий діабет.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ітраконазол не слід призначати вагітним, окрім випадків системних лейкозів, що загрожують життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід.

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Є обмежені дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності. Повідомлялося 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 I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короточасного 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.

Схеми лікування дорослих для кожного показання наступні:

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, дерматофітія тулуба	100 мг 1 раз на добу	15 днів
	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 у пацієнтів 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 повинна коригуватися залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію:

Системні мікози		
Показання для застосування	Дозування	Примітки

Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100-200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	Підтримуюча терапія (див. розділ «Особливості застосування»).
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	
Підтримувальне лікування пацієнтів із СНІДом	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.
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 із 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 за 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.

Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю, слід розглянути питання щодо коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу у пацієнтів із цирозом печінки дещо подовжений. Біодоступність при пероральному застосуванні у пацієнтів із цирозом дещо зменшена. Слід розглянути питання щодо коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування немає.

Якщо трапилося випадкове передозування, слід вжити підтримуючих заходів. Протягом першої години після прийому внутрішньо слід промити шлунок. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів.

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, гіпостезія, головний біль, запаморочення.

З боку органів зору: порушення зору, помутніння зору, диплопію.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: тиніт, тимчасова чи стійка втрата слуху.

З боку серця: застійна серцева недостатність.

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

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

З боку гепатобіліарної системи: гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гепатотоксичність, 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.

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 його адреса місця провадження діяльності.

СП-289 (А), РІСКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/
SP-289 (A), RISCO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду.