

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭСЗОЛ®

Торговое название препарата: Эсзол®

Действующее вещество (МНН): итраконазол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: итраконазол 100 мг;

вспомогательные вещества: сахарные пеллеты, гидроксипропил метил целлюлоза, лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза PH101, натрия кроскармеллоза, повидон К 30, L-гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмал гликолят, коллоидный диоксид кремния, магния стеарат, Опадрай II розовый 85G54039, изопропиловый спирт, дихлорметан, очищенная вода.

Описание: Таблетки розового цвета капсулообразной формы, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «ITR 100» на одной стороне и гладкие, с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство для системного использования.

Код АТХ: J02AC02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Итраконазол, препарат триазолового ряда, имеет широкий спектр активности.

В исследованиях *in vitro* было показано, что итраконазол нарушает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является жизненно важным компонентом клеточной мембраны грибов. Поэтому нарушение синтеза этого вещества приводит к противогрибковому действию.

Для итраконазола, контрольные точки чувствительности установлены только для штаммов грибов *Candida*, выделяемых при поверхностных микозах (по методу CLSI M27-A2, по критериям EUCAST оценка не проведена). Контрольные точки чувствительности микроорганизмов по критериям CLSI следующие: чувствительные $\leq 0,125$; чувствительные, чувствительность зависит от дозы 0,25-0,5 и резистентные ≥ 1 мкг/мл. Интерпретируемые контрольные точки для мицелиальных грибов не установлены.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что итраконазол ингибирует рост широкого спектра грибов, патогенных для человека в концентрациях обычно ≤ 1 мкг/мл. Среди них: дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дрожжи (*Candida spp.*, включая *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, включая *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei*; и другие разновидности дрожжей и грибов. *Candida krusei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* обычно характеризуются наименьшей чувствительностью к итраконазолу среди различных штаммов *Candida*, а некоторые их изоляты проявляют неодинаковую степень резистентности к итраконазолу в условиях *in vitro*.

К основным типам грибов, не ингибируемым итраконазолом, можно отнести зигомицеты (например, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* и *Scopulariopsis spp.*

Резистентность к противогрибковым препаратам азолового ряда развивается медленно, часто являясь следствием нескольких генетических мутаций. Установленные механизмы развития резистентности включают сверхсинтез гена ERG11, кодирующего целевой фермент 14 α -деметилазу, точечные мутации гена ERG11, приводящие к снижению сродства препарата к мишени и/или повышенному сверхсинтезу переносчика, что приводит к повышению эффлюкса. Для *Candida spp.* была определена перекрестная резистентность между отдельными представителями препаратов азолового ряда, хотя наличие резистентности к одному представителю класса не означает обязательную резистентность к другим препаратам. Сообщалось об итраконазол-резистентных штаммах *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические характеристики

Максимальные концентрации итраконазола в плазме достигаются в течение 2-5 часов после перорального приема. Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (C_{max}) итраконазола равняются 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл при приеме внутрь 100 мг 1 раз в день, 200 мг один раз в день и 200 мг 2 раза в день соответственно. Конечный период полувыведения обычно составляет 16–28 часов при однократном приеме и 34–42 часа при многократном приеме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течение 7–14 дней, после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. Общий клиренс итраконазола после внутривенного применения составляет 278 мл/мин. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизма в печени.

Всасывание

Итраконазол быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови неизмененного итраконазола достигается в течение 2 - 5 часов после приема внутрь. Наблюдаемая абсолютная биодоступность итраконазола составляет около 55%. При пероральном применении таблеток биодоступность достигает максимума сразу после приема обильной пищи.

Всасывание итраконазола уменьшается у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приема препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»). Всасывание итраконазола натощак у таких пациентов увеличивается при приеме таблеток препарата Эсзол® одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приеме натощак таблеток препарата Эсзол® в дозе 200 мг однократно совместно с недиетической колой после предварительного приема ранитидина, антагониста H_2 -гистаминовых рецепторов, всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием таблеток препарата Эсзол® при приеме только одного этого препарата (см. раздел «Особые указания»).

Экспозиция итраконазола была ниже при приеме итраконазола в виде таблеток по сравнению с экспозицией итраконазола при приеме той же дозы в виде раствора для приема внутрь (см. раздел «Особые указания»).

Распределение

Большая часть итраконазола в плазме связывается с белками (99,8%), в основном с альбумином (для гидроксиитраконазола 99,6%). Отмечено также сродство итраконазола к липидам. Только 0,2% итраконазола в плазме представлено в несвязанном виде. Кажущийся объем распределения >700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке,

селезенке и мышцах в два-три раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме крови, при этом концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в цереброспинальной жидкости.

Метаболизм

Итраконазол подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием большого числа метаболитов. Как показано в исследованиях *in vitro*, итраконазол метаболизируется главным образом с участием изофермента CYP3A4. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковым действием, сравнимым с действием итраконазола. Концентрации данного метаболита в плазме почти в два раза выше, чем соответствующие концентрации итраконазола.

Выведение

Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35%) и калом (54%) в течение одной недели после приема раствора внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1% от дозы препарата, введенной внутривенно. На основании результатов приема внутрь дозы, меченной радиоактивным изотопом, выведение неизменного итраконазола с калом варьирует от 3% до 18% от принятой дозы.

Особые группы пациентов

Нарушения функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Фармакокинетическое исследование с использованием одной дозы итраконазола 100 мг (одна капсула 100 мг) было проведено на 6 здоровых и 12 больных циррозом печени. Статистически значимое снижение среднего показателя C_{max} (47%) и двукратное увеличение периода полувыведения (37 ± 17 против 16 ± 5 часов) итраконазола были отмечены у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми субъектами. Однако общее воздействие итраконазола, основанное на показателях AUC, было одинаковым у пациентов с циррозом и у здоровых людей.

Данные при длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом отсутствуют. (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Почечная недостаточность

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Фармакокинетическое исследование с приемом одной дозы итраконазола 200 мг (четыре капсулы по 50 мг) проводилось в трех группах пациентов с почечной недостаточностью (уремия: $n = 7$; гемодиализ: $n = 7$ и непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ: $n = 5$). У пациентов с уремией средний клиренс креатинина составляет $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$, экспозиция, основанная на показателях AUC, была несколько снижена по сравнению с показателями в нормальной популяции. Это исследование не продемонстрировало какого-либо значительного влияния гемодиализа или непрерывного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (T_{max} , C_{max} и AUC_{0-8h}). Профили концентрации в плазме в зависимости от времени показали широкие межсубъективные различия во всех трех группах.

После однократного внутривенного введения, средний конечный период полураспада итраконазола у пациентов с легкой (определяемая в этом исследовании как CrCl 50-79 мл/мин), средней (определяемая в этом исследовании как CrCl 20-49 мл/мин), и тяжелой почечной недостаточностью (определяемая в этом исследовании как CrCl <20 мл/мин) был такой же как и у здоровых субъектов (диапазон значений 42-49 часов против 48 часов у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых субъектов, соответственно). Общее воздействие итраконазола по показателям AUC снижалось у пациентов с

умеренной и тяжелой почечной недостаточностью примерно на 30% и 40% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек.

Данных при длительном применении итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью не имеется. Диализ не влияет на период полувыведения или клиренс итраконазола и гидроксипитраконазола (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Дети

Имеются лишь ограниченные фармакокинетические данные об использовании итраконазола у пациентов детского возраста. Клинические фармакокинетические исследования у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с использованием капсул итраконазола, перорального раствора или внутривенного препарата. Индивидуальные дозы капсулы и перорального раствора варьировались от 1,5 до 12,5 мг/кг/день, вводимые один раз в день или два раза в день. Внутривенный препарат вводили либо в виде инфузии 2,5 мг/кг однократно, либо инфузии 2,5 мг/кг один раз в день или два раза в день. Для одной и той же суточной дозы два раза в день по сравнению с однократным ежедневным дозированием давали пиковые и минимальные концентрации, сопоставимые с однократным дозированием взрослым. Не было выявлено значительной зависимости от возраста для показателей AUC итраконазола и общего клиренса, в то время как были отмечены слабые связи между возрастом и объемом распределения итраконазола, C_{max} и скоростью конечного выведения. Кажущийся клиренс и объем распределения итраконазола, по-видимому, связан с весом.

Показания к применению

- Вульвовагинальный кандидоз
- Отрубевидный лишай
- Дерматомикоз, вызванный организмами чувствительными к итраконазолу (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), например, дерматофития стоп, паховая эпидермофития, дерматомикоз гладкой кожи, дерматофития ладоней.
- Орофарингеальный кандидоз.
- Онихомикоз вызванный дерматофитами и/или дрожжами.
- Лечение гистоплазмоза.
- Эсзол® показан при следующих системных грибковых заболеваниях, когда системная противогрибковая терапия первой линии нецелесообразна или оказалась неэффективной.
Это может быть связано с патологией, нечувствительностью патогена или токсичностью препарата:
 - Лечение аспергиллёза и кандидоза;
 - Лечение криптококкоза (включая криптококковый менингит): у пациентов с ослабленным иммунитетом и криптококкозом, а также у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы;
 - Поддерживающая терапия у больных СПИД ом для предотвращения рецидива основной грибковой инфекции.
- Эсзол® также показан для профилактики грибковой инфекции при длительной нейтропении, когда стандартная терапия считается нецелесообразной.

Способ применения и дозы

Эсзол® применяют внутрь. Для оптимальной абсорбции таблетки препарата Эсзол® необходимо принимать сразу после приема пищи. Таблетки следует глотать целиком. Таблетки следует глотать, не разжевывая.

Схема лечения для взрослых по каждому показанию представлена ниже:

<i>Показание</i>	<i>Дозирование</i>	<i>Примечания</i>
Вульвовагинальный кандидоз	По 200 мг два раза в день в течение 1 дня	
Отрубевидный лишай	По 200 мг один раз в день в течение 7 дней	
Дерматомикоз гладкой кожи, паховая эпидермофития	По 100 мг один раз в день в течение 15 дней или по 200 мг один раз в день в течение 7 дней	
Дерматофития стоп и ладоней	По 100 мг один раз в день в течение 30 дней	
Орофарингеальный кандидоз	По 100 мг один раз в день в течение 15 дней	Для больных СПИДом или пациентов с нейтропенией увеличивают дозу до 200 мг один раз в день в течение 15 дней ввиду нарушения всасывания у данной категории пациентов.
Онихомикоз (ногти пальцев стопы с, или без вовлечения ногтей пальцев рук)	По 200 мг один раз в день в течение 3 месяцев	

Оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 1–4 недели после завершения курса лечения инфекций кожи, вульвовагинальных и орофарингеальных инфекций и через 6–9 месяцев после завершения лечения инфекции ногтевых пластин. Это объясняется тем, что из кожи, ногтей и слизистых оболочек итраконазол выводится медленнее, чем из плазмы крови.

Продолжительность курса лечения системных грибковых инфекций должна определяться клиническими и микологическими эффектами:

<i>Показание</i>	<i>Дозирование¹</i>	<i>Примечания</i>
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100–200 мг 1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Криптококкоз (без признаков менингита)	200 мг 1 раз в сутки	
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза в сутки	см. раздел «Особые указания»
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	
Поддерживающая терапия при СПИДе	200 мг 1 раз в сутки	Контроль всасывания
Профилактика нейтропении	200 мг 1 раз в сутки	Контроль всасывания

¹ Продолжительность лечения должна корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Нарушение всасывания у больных СПИДом и нейтропенией может привести к низким концентрациям итраконазола в крови и низкой эффективности. В таких случаях рекомендуется мониторинг уровня препарата в крови и при необходимости увеличение дозы до 200 мг два раза в день.

Особые группы пациентов

Дети

Клинические данные относительно применения препарата Эсзол® у пациентов детского возраста ограничены. Применение препарата Эсзол® для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Пожилые пациенты

При выборе дозы препарата для лечения пожилых пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Экспозиция итраконазола может быть снижена у некоторых пациентов с почечной недостаточностью. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы лекарственного препарата.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов (см. разделы Фармакокинетики: «Особые группы пациентов» и «Нарушения функции печени»).

Побочные действия

Побочные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Побочные действия			
Инфекции и инвазии			
Нечасто	ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Редко	лейкопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			
Нечасто	гиперчувствительность *		
Редко	сывороточная болезнь,	ангионевротический	отёк,
	анафилактическая реакция		
Нарушения метаболизма и питания			
Редко	гипертриглицеридемия		
Нарушения со стороны нервной системы			
Часто	головная боль		
Редко	гипестезия, парестезия, дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения			

<i>Редко</i>	нарушение зрения (включая диплопию и нечёткость зрения)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
<i>Редко</i>	временная или постоянная потеря слуха*, тиннитус
Нарушения со стороны сердца	
<i>Редко</i>	застойная сердечная недостаточность*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Редко</i>	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Часто</i>	боль в животе, тошнота
<i>Нечасто</i>	диспепсия, запор, метеоризм, диарея, рвота
<i>Редко</i>	панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Нечасто</i>	нарушение функции печени
<i>Редко</i>	тяжелая гепатотоксичность (включая случаи острой печёночной недостаточности со смертельным исходом)*, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
<i>Нечасто</i>	сыпь, зуд, крапивница
<i>Редко</i>	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитопластический васкулит, алопеция, фоточувствительность
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Редко</i>	поллакиурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>Нечасто</i>	нарушение менструального цикла
<i>Редко</i>	эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Редко</i>	отек
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Редко</i>	Повышение креатинфосфокиназы в крови

*см. раздел «Особые указания»

Противопоказания

Гиперчувствительность к итраконазолу.

Одновременный прием препарата Эсзол® и субстратов изофермента CYP3A4 противопоказан. Повышение концентраций некоторых из этих препаратов, обусловленных одновременным применением с итраконазолом, может усилить или пролонгировать как терапевтические, так и побочные эффекты до такой степени, что это может привести к потенциально серьезной ситуации. Повышение концентраций некоторых из этих препаратов в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и желудочковой тахикардии, включая приступы желудочковой тахикардии типа

"пируэт", потенциально опасной для жизни аритмии. Конкретные примеры перечислены в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Препарат Эсзол® противопоказан для применения у пациентов с дисфункцией желудочков сердца, такой как застойная сердечная недостаточность, или застойная сердечная недостаточность в анамнезе, за исключением лечения инфекций, которые угрожают жизни, или других тяжелых инфекций (см. раздел «Особые указания»).

Не следует применять препарат Эсзол® в период беременности, за исключением состояний, которые угрожают жизни (см. раздел «Применение при беременности и период лактации»).

Женщинам детородного возраста, принимающим препарат Эсзол®, следует использовать средства контрацепции. После окончания приема препарат Эсзол® эффективная контрацепция должна продолжаться до менструального периода.

Лекарственные взаимодействия

Итраконазол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4. Другие субстанции, которые также метаболизируются с участием данного изофермента или изменяют его активность, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Сходным образом итраконазол может влиять на фармакокинетику лекарственных средств, которые также метаболизируются при участии данного изофермента. Итраконазол относится к сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. При использовании итраконазола совместно с другими лекарственными средствами рекомендуется выяснить способ метаболизма препарата и решить вопрос о необходимости изменения его дозы.

Лекарственные препараты, снижающие концентрацию итраконазола в плазме крови

Лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока (например, антацидные средства, такие как гидроксид алюминия, или средства, подавляющие секрецию соляной кислоты, такие как антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы), нарушают всасывание препарата Эсзол®. Данные лекарственные препараты рекомендуется применять с осторожностью в сочетании с препаратом Эсзол®.

Итраконазол рекомендуется принимать совместно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола) при совместном использовании лекарственных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Рекомендуется принимать лекарственные препараты, нейтрализующие соляную кислоту (например, гидроксид алюминия), минимум за 1 час до или через 2 часа после приема препарата Эсзол®.

При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.

Совместное применение итраконазола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 может способствовать снижению биодоступности итраконазола и гидроксиитраконазола до такой степени, что эффективность лекарственного средства будет значительно снижаться. Примеры включают нижеследующие препараты.

Антибактериальные средства: изониазид, рифабутин (см. раздел «Лекарственные препараты, вызывающие повышение концентрации итраконазола в плазме крови»), рифампицин.

Противосудорожные препараты: карбамазепин (см. раздел «Лекарственные препараты, вызывающие повышение концентрации итраконазола в плазме крови») фенобарбитал, фенитоин.

Противовирусные препараты: эфавиренз, невирапин.

Таким образом, использование сильных индукторов изофермента CYP3A4 совместно с итраконазолом не рекомендуется. Рекомендуется избегать назначения данных лекарственных средств в течение двух недель до начала приема итраконазола и во время

лечения препаратом, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный со снижением эффективности итраконазола. При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.

Лекарственные препараты, вызывающие повышение концентрации итраконазола в плазме крови

Одновременный прием итраконазола и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению биодоступности итраконазола. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 представлены ниже.

Антибактериальные препараты: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.

Противовирусные средства: дарунавир, усиленный ритонавиром, фосампренавир, усиленный ритонавиром, индинавир (см. раздел «Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может повышаться при совместном использовании с итраконазолом»), ритонавир (см. раздел «Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может повышаться при совместном использовании с итраконазолом»).

Данные лекарственные препараты рекомендуется использовать с осторожностью совместно с препаратом Эсзол®. Рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих итраконазол совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации фармакологических эффектов итраконазола, при необходимости возможно снижение дозы препарата. По возможности рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может повышаться при совместном использовании с итраконазолом

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут нарушать метаболизм лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и препятствовать транспортировке препаратов под действием Р-гликопротеина. Это может привести к увеличению плазменной концентрации данных лекарственных препаратов и/или их активных метаболитов при совместном приеме с итраконазолом. Повышение плазменной концентрации, в свою очередь, может вызвать усиление или пролонгацию как терапевтических, так и нежелательных эффектов данных лекарственных средств. Известно, что лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, могут привести к увеличению интервала QT, поэтому их совместный прием с итраконазолом может быть противопоказан, так как такая комбинация может привести к желудочковой тахикардии, включая случаи желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая относится к потенциально опасной для жизни аритмии. После прекращения лечения плазменная концентрация итраконазола снижается до практически неопределяемой в течение от 7 до 14 дней в зависимости от дозы препарата и продолжительности лечения. У пациентов с циррозом печени или тех, кто одновременно принимает ингибиторы фермента CYP3A4, снижение концентрации препарата может быть даже более медленным. Это особенно важно во время начала проведения терапии с использованием лекарственных препаратов, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Взаимодействующие лекарственные средства подразделяются на следующие категории:

- «Противопоказаны»: ни при каких обстоятельствах нельзя применять данный лекарственный препарат в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола.
- «Не рекомендуется»: рекомендуется избегать применения данного лекарственного средства во время лечения и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный с проводимой терапией. Если нельзя избежать использования данной комбинации лекарственных средств, рекомендуется наблюдать

за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

- «Использовать с осторожностью»: следует проводить тщательный мониторинг при совместном использовании лекарственного препарата с итраконазолом. При совместном использовании лекарственных средств рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости можно уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Использовать с осторожностью
Альфа-адреноблокаторы		Тамсулозин	
Анальгетики	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Алфентанил, бупренорфин для внутривенного и сублингвального введения, оксикодон
Антиаритмические средства	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		Дигоксин
Антибактериальные средства		Рифабутин ^а	
Антикоагулянты и антиагреганты		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудорожные препараты		Карбамазепин ^а	
Противодиабетические препараты			Репаглинид, саксаглиптин
Противогельминтные и антипротозойные средства	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные препараты	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
Препараты от мигрени	Алкалоиды спорыньи, такие как дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэрготрин (метилэргоновин)		Элетриптан
Противоопухолевые препараты	Иринотекан	Дасатиниб, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бузульфид, доцетаксель,

			эрлотиниб иксабепилон, лапатиниб триметрексат, алкалоиды барвинка
Нейролептики, анксиолитики и снотворные средства	Луразидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам		Алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам для внутривенного введения, пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Антивирусные препараты			Маравирок, индинавир ^b , ритонавир ^b , саквинавир
Бета-адреноблокаторы			Надолол
Блокаторы кальциевых каналцев	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридины, включая верапамил
Препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему, прочие	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Препараты, влияющие на органы желудочно- кишечного тракта	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
Иммуносупрессанты		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (также известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус
Препараты, регулирующие липидный обмен	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Препараты, применяемые для		Сальметерол	

лечения заболеваний органов дыхания			
СИОЗС, трициклические и другие антидепрессанты			Ребоксетин
Препараты, используемые в урологии		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Другие	Колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек	Колхицин	Алитретиноин (лекарственные формы для перорального приема), цинакальцет, мозаваптан, толваптан
^a См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать снижению плазменной концентрации итраконазола».			
^b См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать увеличению плазменной концентрации итраконазола».			

Препараты, плазменная концентрация которых может снижаться под действием итраконазола

Одновременное применение итраконазола с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикамом может снизить концентрацию мелоксикама в плазме. Рекомендуется с осторожностью назначать мелоксикам одновременно с итраконазолом, а также тщательно контролировать его эффект и возникновение побочных эффектов. В случае необходимости следует корректировать дозу мелоксикама.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Перекрестные реакции гиперчувствительности

Данные по возможности развития перекрестных реакций гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми препаратами азолового ряда отсутствуют. Решение о назначении препарата Эсзол[®] пациентам с гиперчувствительностью к другим препаратам азолового ряда должно приниматься обдуманно.

Влияние на сердце

Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом, а на фоне лечения итраконазолом сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность чаще упоминалась в спонтанных сообщениях о лечении препаратом в общей суточной дозе 400 мг, по сравнению с сообщениями о лечении в более низких общих суточных дозах, что позволяет предположить повышение риска сердечной недостаточности пропорционально общей суточной дозе итраконазола.

Препарат Эсзол[®] не рекомендован пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, за исключением случаев, когда польза такого лечения, несомненно, превышает его риск. При оценке соотношения польза/риск для отдельных пациентов необходимо учитывать такие факторы, как

серьезность показания, режим дозирования (например, общую суточную дозу) и индивидуальные факторы риска по застойной сердечной недостаточности.

К ним относят заболевания сердца, включая ишемическую болезнь сердца, и поражения сердечных клапанов, тяжелые заболевания органов дыхания, включая хроническую обструктивную болезнь легких, почечную недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся склонностью к отекам. Такие пациенты должны быть предупреждены о симптоматике застойной сердечной недостаточности, требуют особого внимания при лечении и контроля симптомов застойной сердечной недостаточности во время его проведения. При выявлении соответствующих симптомов прием итраконазола следует прекратить.

Блокаторы кальциевых каналов обладают отрицательным инотропным действием, что может привести к усилению соответствующего действия итраконазола. Кроме того, итраконазол ингибирует метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Таким образом, в связи с повышенным риском развития ЗСН одновременное лечение итраконазолом и блокаторами кальциевых каналов должно проводиться с осторожностью (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Влияние на функцию печени

В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило среди пациентов, у которых уже имелись заболевания печени и у больных с другими тяжелыми заболеваниями, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако у некоторых пациентов не было очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые – в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию препаратом Эсзол®. Пациентов следует проинструктировать, что в случае появления симптомов, предполагающих развитие гепатита, в т. ч. анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе или потемнения мочи, следует немедленно обратиться к своему врачу. В таких случаях следует немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени.

Имеются лишь ограниченные данные о применении пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с нарушениями функции печени. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата этой группе пациентов. Рекомендуется тщательно наблюдать пациентов с нарушением функции печени при приеме итраконазола. Необходимо учитывать длительный период полувыведения итраконазола, наблюдаемый в клинических испытаниях с однократной пероральной дозой таблеток итраконазола у пациентов с циррозом, при принятии решения начать терапию другими лекарственными средствами, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4.

У пациентов с повышенным или аномальным уровнем печеночных ферментов или активными заболеваниями печени или у тех, кто подвергался токсическому воздействию на печень при применении других лекарственных средств, лечение итраконазолом настоятельно не рекомендуется, если не существует серьезной или угрожающей жизни ситуации, когда ожидаемая польза превышает риск. Рекомендуется тщательный мониторинг функции печени у пациентов с ранее имевшимися нарушениями функции печени или у тех, кто подвергался токсическому воздействию на печень при приеме других лекарственных средств (см. разделы Фармакокинетики: «Особые группы пациентов» и «Нарушение функции печени»).

Сниженная кислотность желудочного сока

При сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола препарата Эсзол® нарушается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие

заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие одновременного приема лекарственных препаратов (например, лекарственные средства, подавляющие кислотность желудочного сока), рекомендуется принимать таблетки препарата Эсзол® одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Дети

Данные клинических исследований при применении препарата Эсзол® у пациентов детского возраста ограничены. Применение препарата Эсзол® для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Пожилые пациенты

Данные клинических исследований при применении препарата Эсзол® у пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать препарат Эсзол® для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальные риски. При выборе дозы препарата для лечения пожилых пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, часто встречающиеся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Нарушения функции почек

Данные о применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек, ограничены. У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного препарата.

Потеря слуха

Сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом, однако у некоторых пациентов потеря слуха была необратима.

Пациенты с иммунодефицитом

Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов.

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни

Вследствие фармакокинетических характеристик (см. раздел «Фармакокинетика») препарата Эсзол® его применение не рекомендуется для начала лечения системных грибковых инфекций, представляющих угрозу для жизни пациентов.

Больные СПИДом

Лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии больным СПИДом, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций, например, споротрихоза, бластомикоза, гистоплазмоза или криптококкоза (как менингеального, так и неменингеального), у которых существует риск рецидива.

Нейропатия

Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии, которая может быть связана с приемом таблеток препарата Эсзол®.

Нарушение метаболизма углеводов

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями (непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы, недостаточность фермента сахаразы-изомальтазы) не должны принимать препарат.

Перекрестная резистентность

При системных кандидозах, предположительно вызванных флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, нельзя полагаться на чувствительность к итраконазолу, следовательно, рекомендуется проверить чувствительность перед началом терапии итраконазолом.

Возможные лекарственные взаимодействия

Одновременный прием некоторых лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменению эффективности итраконазола и/или одновременно применяемых лекарственных препаратов, возникновению опасных для жизни побочных реакций и/или внезапной смерти. Препараты, которые нельзя принимать одновременно с итраконазолом, не рекомендованные для одновременного применения и/или рекомендованные для одновременного применения с итраконазолом с осторожностью, перечислены в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Применение при беременности и период лактации

Беременность

Эсзол® не должен применяться при беременности, за исключением случаев, угрожающих жизни, и, если ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода (см. раздел «Противопоказания»).

В исследованиях на животных итраконазол показал репродуктивную токсичность. Существует ограниченная информация о применении итраконазола во время беременности. Во время постмаркетингового опыта были зарегистрированы случаи врожденных аномалий. Эти случаи включали в себя пороки развития скелета, мочеполовых путей, сердечно-сосудистые и офтальмологические пороки, а также хромосомные и множественные пороки развития. Причинно-следственная связь с итраконазолом не была установлена. Фармакоэпидемиологические данные о воздействии итраконазола в течение первого триместра беременности в основном у пациентов, получающих кратковременное лечение вульвовагинального кандидоза не показали повышенного риска развития пороков развития по сравнению с контрольными субъектами, не подвергавшимися воздействию каких-либо известных тератогенов.

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам детородного возраста, принимающим таблетки итраконазола, следует применять противозачаточные средства. Эффективная контрацепция должна продолжаться до следующего менструального периода после окончания терапии итраконазолом.

Лактация

Небольшое количество итраконазола может проникать в грудное молоко. Следует определить ожидаемое соотношение польза/риск, связанное с кормлением грудным молоком. В случае сомнений кормить грудью не следует.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых людей.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводились. При управлении автомобилем и другими механизмами необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных реакций, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. раздел «Побочные действия»).

Передозировка

Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении итраконазола (см. раздел «Побочные действия»).

Лечение

В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию, при необходимости дать активированный уголь. Итраконазол не выводится из организма при гемодиализе. Специфического антидота не существует.

Форма выпуска

По 10 таблеток в Алю-Алю блистере, 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100100, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.

Тел.: +998 (78) 1509797; +998 (93) 3888782; факс: +998 (78) 1509787.

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz