|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | «Қазақстан Республикасы  Денсаулық сақтау министрлігі  Медициналық және фармацевтикалық  бақылау  комитеті» РММ төрағасының  2022 ж.«28» cәуір  № N051537 бұйрығымен **БЕКІТІЛГЕН** |  |
|  |  |  |

**Дәрілік препаратты медициналық**

**қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

ЭСЗОЛ**®**

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Итраконазол

**Дәрілік түрі, дозасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 100 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған зеңге қарсы препараттар. Триазол туындылары. Итраконазол

АТХ коды J02AC02

**Қолданылуы**

ЭСЗОЛ® мынадай зең ауруларында қолданылады:

*Беткейлік микоздар:* вульвовагинальдық кандидоз, кебек тәрізді теміреткі, дерматофитоз, ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозы және зеңдік кератит. Дерматофиттер және/немесе ашытқы тәрізді саңырауқұлақтар туындатқан онихомикоздар.

*Жүйелік микоздар:* аспергиллез және кандидоз, криптококкоз (криптококктық

менингитті қоса алғанда): иммундық тапшылығы бар пациенттерде және орталық жүйке жүйесінің криптококкозы бар барлық пациенттерде ЭСЗОЛ®, егер

емдеудің бірінші желі препараттары осы жағдайда қолданылмайтын немесе тиімді емес жағдайларда ғана тағайындалуы тиіс; гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз және басқа да сирек жүйелі микоздар.

**Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- итраконазолға немесе аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- CYP3A4 субстраттарын бір мезгілде қабылдау. Жоғарыда аталған препараттарды итраконазолмен бірге қолданылуына байланысты олардың қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы, жағымсыз әсерлерді күшейтіп жіберуі және өмірге қауіп төндіруі ықтимал жағдайларды қоздыруы мүмкін. Мысалы, жоғарыда аталған препараттардың қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылығы QT аралығының артуына, сондай-ақ, "пируэт" типті қарыншалық тахикардия немесе өлімге соқтыруы ықтимал аритмия жағдайларын қоса, қарыншалық тахиаритмияға алып келуі мүмкін.

- ЭСЗОЛ® таблеткалары өмірге қауіп төндіретін немесе басқа күрделі инфекцияларды емдеу жағдайларын қоспағанда, қарыншалық дисфункция белгілері бар, мысалы, жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігі бар (ЖФІЖ) немесе анамнезінде ЖФІЖ болған пациенттерге тағайындалмауы тиіс.

- өмірге қауіп төндіретін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезеңі.

- ЭСЗОЛ® таблеткаларын қабылдап жүрген, бала тууға қабілетті жастағы әйелдер контрацепцияның тиісінше әдістерін қолдануы тиіс. Тиімді контрацепция ЭСЗОЛ® таблеткаларымен емдеу аяқталғаннан кейінгі алғашқы етеккір кезеңінде де жалғастырылуы тиіс.

- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер.

***Қолдану кезінде қажетті сақтандыру шаралары***

Бауыр циррозында, бауыр мен бүйрек функциясының ауыр бұзылуында, басқа азолдарға аса жоғары сезімталдық кезінде, егде пациенттерде.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

Итраконазол көбінесе CYP3A4 изоферменті арқылы метаболизденеді. Осы изоферменттің қатысуымен метаболизденетін немесе оның белсенділігін өзгертетін дәрілік препараттар итраконазолдың фармакокинетикасына әсер етуі мүмкін. Осы сияқты, итраконазол осы изоферменттің қатысуымен метаболизденетін дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсер етуі мүмкін. Итраконазол CYP3A4 изоферменті мен P-гликопротеиннің күшті тежегіштеріне жатады. Итраконазолды басқа дәрілік заттармен бірге пайдаланғанда, препарат метаболизмінің тәсілін анықтау және оның дозасын өзгерту қажеттілігі туралы мәселені шешіп алу үшін қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу ұсынылады.

*Қан плазмасындағы итраконазолдың концентрациясын төмендетуі мүмкін дәрілік препараттар*

Асқазан сөлінің қышқылдылығын төмендетуі мүмкін дәрілік препараттар (мысалы, алюминий гидроксиді сияқты антацидтік дәрілер немесе H2-гистаминдік рецепторлардың антагонистері сияқты тұз қышқылының секрециясын бәсеңдететін дәрілер, және протондық помпа тежегіштері) ЭСЗОЛ® таблеткасы препаратының сіңірілуін бұзады. Ол дәрілік препараттарды ЭСЗОЛ® таблеткасы препаратымен бірге сақтықпен қолдану ұсынылады:

* Асқазан сөлінің қышқылдылығын төмендететін дәрілік заттарды бірге пайдаланған кезде итраконазолды қышқыл сусындармен (диеталық емес кола сияқты) бірге қолдану ұсынылады.
* Тұз қышқылын бейтараптандыратын дәрілік препараттарды (мысалы, алюминий гидроксидін), ЭСЗОЛ® таблеткасы препаратын қабылдаудан кемінде 1 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң қабылдау ұсынылады.
* Дәрілік заттарды бірге қабылдаған кезде итраконазолдың зеңге қарсы белсенділігін бақылап отыру және қажеттілігі туындаса, препараттың дозасын арттыру ұсынылады.

Итраконазолды CYP3A4 изоферментінің күшті индукторларымен бірге қолдану итраконазол мен гидроксиитраконазолдың биожетімділігін, дәрілік заттың тиімділігі елеулі дәрежеде азаятындай деңгейге дейін төмендеуіне ықпал етуі мүмкін. Мысал ретінде, келесі препараттар қамтылған:

• Бактерияға қарсы дәрілер: изониазид, рифабутин, рифампицин.

• Құрысуға қарсы препараттар: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.

• Вирусқа қарсы препараттар: эфавиренз, невирапин.

Осылайша, CYP3A4 изоферментінің күшті индукторларын итраконазолмен бірге пайдалану ұсынылмайды. Күтілетін пайдасы итраконазол тиімділігінің төмендеуімен байланысты ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайларда болмаса, аталған дәрілік заттардың итраконазолды қабылдау басталғанға дейін екі апта бойы және препаратпен емдеу кезінде тағайындалуын болдырмау ұсынылады. Дәрілік заттарды бірге қабылдаған кезде итраконазолдың зеңге қарсы белсенділігін бақылап отыру және қажеттілігі туындаса, препараттың дозасын арттыру ұсынылады.

*Итраконазолдың қан плазмасындағы концентрациясының артуын туындатуы мүмкін дәрілік препараттар*

Итраконазол мен CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерін бір мезгілде қабылдау итраконазолдың биожетімділігінің артуына алып келуі мүмкін. CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерінің мысалдары:

• Бактерияға қарсы препараттар: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.

• Вирусқа қарсы дәрілер: ритонавирмен күшейтілген дарунавир, ритонавирмен күшейтілген фосампренавир, индинавир, ритонавир.

Бұл дәрілік препараттарды итраконазолмен бірге сақ болып пайдалану ұсынылады. Итраконазолдың емдік әсерлерінің күшеюі немесе ұзаруының симптомдары мен белгілерін дер кезінде анықтау үшін, итраконазолды CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қабылдаған пациенттердің жағдайын мұқият бақылау ұсынылады, қажет болса, итраконазолдың дозасын төмендетуге болады. Мүмкіндігінше итраконазолдың қан плазмасындағы концентрациясын бақылауда ұстау ұсынылады.

*Итраконазолмен бірге пайдаланылғанда қан плазмасындағы концентрациясы артуы мүмкін дәрілік заттар*

Итраконазол мен оның негізгі метаболиті гидроксиитраконазол CYP3A4 изоферменті арқылы метаболизденетін дәрілік препараттардың метаболизмін бұзуы және P-гликопротеиннің әсерінен препараттардың тасымалдануына кедергі келтіруі мүмкін. Бұл итраконазолмен бірге қабылданғанда, аталған дәрілік препараттардың және/немесе олардың белсенді метаболиттерінің плазмалық концентрациясының артуына алып келуі мүмкін. Плазмалық концентрациясының жоғарылауы, өз кезегінде, аталған дәрілік заттардың емдік және жағымсыз әсерлерінің күшеюін немесе ұзаруын туындатуы мүмкін, соның нәтижесінде өмірге қауіп төндіруі ықтимал жағдайлар туындауы мүмкін. Сонымен, кейбір препараттардың концентрациясының жоғарылауы QT аралығының ұзаруына және өмірге төндіретін қаупі зор жағдайларға жататын "пируэт" типті қарыншалық тахикардия жағдайларын қоса, қарыншалық тахиаритмияға алып келуі мүмкін. Емдеу тоқтатылғаннан кейін итраконазолдың плазмадағы концентрациясы, препараттың дозасы мен емдеудің ұзақтығына байланысты, 7 күннен 14 күнге дейінгі аралықта анықталмайтын дерлік деңгейге дейін төмендейді. Бауыр циррозы бар немесе CYP3A4 ферментінің тежегіштерін бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде препарат концентрациясының төмендеуі тіпті баяуырақ жүруі де мүмкін. Бұл әсіресе, метаболизміне итраконазол әсер ететін дәрілік препараттарды пайдала отырып ем жүргізуді бастау кезінде маңызды.

Өзара әрекеттесетін дәрілік заттар келесі санаттарға бөлінеді:

- «Қолдануға болмайды»: Бұл дәрілік препаратты ешбір жағдайда итраконазолмен біріктіріп және итраконазолды қабылдау аяқталғаннан кейін екі апта бойы қолдануға болмайды.

- «Ұсынылмайды»: Күтілетін пайдасы жүргізіліп отырған еммен байланысты ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайларда болмаса, бұл дәрілік заттың итраконазолды қабылдау кезінде және қабылдау аяқталғаннан кейін екі апта бойы қолданылуын болдырмау ұсынылады. Егер дәрілік заттардың бұл біріктірілімін пайдаланбауға болмайтын болса, препараттардың әсерлерінің күшеюі немесе ұзаруының симптомдары мен белгілерін немесе жағымсыз әсерлерінің дамуын дер кезінде анықтау үшін, пациенттің жағдайын қадағалау ұсынылады, қажет болса, емдеуді тоқтатуға немесе дәрілік заттардың дозасын азайтуға болады. Мүмкіндік болса, препараттардың плазмадағы концентрациясын бақылау ұсынылады.

- «Сақтықпен пайдалану керек»: дәрілік препаратты итраконазолмен бірге пайдаланғанда мұқият мониторинг жүргізу керек. Дәрілік заттарды бірге пайдаланған кезде, препараттардың әсерлерінің күшеюі немесе ұзаруының симптомдары мен белгілерін немесе жағымсыз әсерлерінің дамуын дер кезінде анықтау үшін, пациенттің жағдайын қадағалау ұсынылады, қажет болған жағдайда емдеуді тоқтата тұруға немесе дәрілік заттардың дозасын азайтуға болады. Мүмкіндік болса, препараттардың плазмадағы концентрациясын бақылау ұсынылады.

Төменде итраконазолдың әсерінен плазмадағы концентрациясы артуы мүмкін дәрілік заттардың мысалдары келтірілген. Препараттар кластары бойынша бөлінген, сонымен қатар итраконазолмен бірге қолданылуы жөнінде ұсынымдар беріледі:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дәрілік заттардың класы** | **Қолдануға болмайды** | **Ұсынылмайды** | **Сақтықпен пайдалану керек** |
| Альфа-адреноблокаторлар |  | Тамсулозин |  |
| Есірткілік анальгетиктер | левацетилметадол (левометадил),  метадон | фентанил | алфентанил,  вена ішіне және сублингвальді енгізуге арналған бупренорфин,  оксикодон |
| Аритмияға қарсы дәрілер | дизопирамид,  дофетилид,  дронедарон,  хинидин |  | дигоксин |
| Бактерияға қарсы дәрілер |  | рифабутина |  |
| Антикоагулянттар және антиагреганттар |  | ривароксабан | кумариндер,  цилостазол,  дабигатран |
| Құрысуға қарсы препараттар |  | карбамазепин а |  |
| Диабетке қарсы препараттар |  |  | репаглинид,  саксаглиптин |
| Гельминттерге қарсы және протозойға қарсы дәрілер | галофантрин |  | празиквантел |
| Антигистаминдік препараттар | астемизол,  мизоластин,  терфенадин |  | эбастин |
| Бас сақинасына қарсы дәрілер | дигидро-эрготамин, эргометрин (эргоновин) сияқты қастауыш алкалоидтары,  эрготамин  метилэргометрин (метилэргоновин) |  | элетриптан |
| Ісікке қарсы препараттар | иринотекан | дазатиниб,  нилотиниб,  трабектедин | бортезомиб,  бузульфан,  доцетаксел,  эрлотиниб,  иксабепилон,  лапатиниб,  триметрексат,  қабіршөп алкалоидтары |
| Нейролептиктер, анксиолитиктер және ұйықтататын дәрілер | лурасидон,  пероральді қабылдауға арналған мидазолам,  пимозид, сертиндол, триазолам |  | алпразолам,  арипипразол,  бротизолам,  буспирон,  галоперидол,  вена ішіне енгізуге арналған мидазолам,  пероспирон,  кветиапин,  рамелтеон,  рисперидон |
| Вирусқа қарсы препараттар |  |  | маравирок,  индинавирb,  ритонавирb,  саквинавир |
| Бета-адреноблокаторлар |  |  | надолол |
| «Баяу» кальций өзекшелерінің блокаторлары | бепридил,  фелодипин,  лерканидипин,  нисолдипин |  | верапамилді қоса алғанда, басқа дигидропиридиндер |
| Жүрек-қантамыр жүйесіне әсер ететін басқа препараттар | ивабрадин,  ранолазин | алискирен |  |
| Диуретиктер | эплеренон |  |  |
| Асқазан-ішек жолы ағзаларына әсер ететін препараттар | цизаприд |  | апрепитант,  домперидон |
| Иммуносупрессанттар |  | эверолимус | будесонид,  циклесонид,  циклоспорин,  дексаметазон,  флутиказон,  метилпреднизолон,  рапамицин (сиролимус ретінде де белгілі),  такролимус,  темсиролимус |
| Липид алмасуын реттейтін препараттар | ловастатин,  симвастатин |  | аторвастатин |
| Тыныс алу ағзаларының ауруларын емдеу үшін қолданылатын препараттар |  | сальметерол |  |
| СКҚСТ, трициклдық және басқа антидепрессанттар |  |  | ребоксетин |
| Урологияда пайдаланылатын препараттар |  | варденафил | фезотеродин,  имидафенацин,  силденафил,  солифенацин,  тадалафил,  толтеродин |
| Басқа | бауыр немесе бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттердегі колхицин | колхицин | алитретиноин (пероральді қабылдауға арналған дәрілік түрлері), цинакальцет, мозаваптан, толваптан |

*a «Итраконазолдың плазмалық концентрациясының төмендеуіне ықпал етуі мүмкін дәрілік препараттар» бөлімін де қараңыз.*

*b, сондай-ақ «Итраконазолдың плазмалық концентрациясының ұлғаюына ықпал етуі мүмкін дәрілік препараттар» бөлімін де қараңыз.*

*Итраконазолдың әсерінен плазмалық концентрациясы төмендеуі мүмкін препараттар*

Итраконазолды қабынуға қарсы стероидты емес препарат мелоксикаммен бір мезгілде қолдану мелоксикамның плазмадағы концентрациясын төмендетуі мүмкін. Мелоксикамды итраконазолмен бір мезгілде сақ болып тағайындау, сондай-ақ пациенттің клиникалық жағдайы мен жағымсыз әсерлерінің туындауын мұқият бақылау ұсынылады. Қажет жағдайда, мелоксикамның дозасын түзету керек.

*Плазма ақуыздарымен байланысуына әсері*

Итраконазол келесі белсенді заттардың *in vitro* плазма ақуыздарымен байланысуына әсер етпейді: имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид, сульфаметазин.

*Фармакодинамикалық өзара әрекеттесулері*

Жүрек функциясы жеткіліксіздігінің даму қаупі жоғарылайтынына байланысты, итраконазол мен кальций ­өзекшелерінің ­блокаторларын бірге қолданғанда сақтық таныту керек. Метаболиздеуші CYP3A4 ферменттің қатысумен болуы мүмкін фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерінен бөлек, кальций өзекшелерінің блокаторлары теріс инотроптық әсер беруі, ол итраконазолдың теріс инотроптық әсерін күшейтуі мүмкін.

*Балалар*

Дәрілермен өзара әрекеттесуі тек ересек адамдарда ғана зерттелді.

***Арнайы сақтандырулар***

*Аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакциялары*

Итраконазол мен азолдық қатардың зеңге қарсы басқа препараттары арасында аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакцияларының дамуы мүмкіндігі жөнінде деректер  жоқ. Басқа азолдарға аса жоғары сезімталдық болған жағдайда, итраконазолды сақтықпен тағайындау керек.

*Жүрекке әсері*

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген, итраконазолдың в/і енгізілетін дәрілік түрін зерттеуде солжақ қарыншаның лықсыту фракциясының өтпелі симптомсыз төмендеуі туралы хабарланды. Бұл көрсеткіш препараттың келесі инфузиясына дейін қалпына келіп отырған. Препараттың пероральді дәрілік түрлері үшін бұл қадағалаудың клиникалық маңыздылығы белгісіз. Қолжетімді деректерге сәйкес, итраконазолдың теріс инотроптық әсері бар, ал итраконазол препаратымен емдеу аясында жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды. Жүрек функциясының жеткіліксіздігі, төменірек жалпы тәуліктік дозаларында емдеу туралы хабарламалармен салыстырғанда препаратпен жалпы тәуліктік 400 мг дозасында емдеу жөніндегі өздігінен келіп түскен хабарламаларда жиі аталып отырды, бұл итраконазолдың жалпы тәуліктік дозасында жүрек функциясының жеткіліксіздігі қаупінің жоғарылайтындығы туралы болжам жасауға мүмкіндік береді. ЭСЗОЛ® препараты, ондай емнің пайдасы қаупінен сөзсіз асып түсетін жағдайларда болмаса, жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігі бар немесе жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігін бастан өткерген пациенттерге ұсынылмайды. Жекелеген пациенттер үшін пайда/қауіп арақатынасын бағалау кезінде, көрсетілімдерінің күрделілігі, дозалау режимі сияқты факторларды (мысалы, жалпы тәуліктік дозасын) және жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігі туындауының жекелеген қауіп факторларын ескеру қажет.

Оларға жүректің ишемиялық ауруы мен жүрек қақпақшаларының зақымдануын қоса, жүрек аурулары, өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын қоса, тыныс алу ағзаларының ауыр аурулары, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі және ісінуге бейімділікпен қатар жүретін басқа аурулар жатқызылады. Ондай пациенттерге жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігінің белгілері мен симптомдары туралы ескертілуі тиіс және емдеу кезінде ерекше көңіл бөлуді және ондай кезде жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігінің симптомдарын бақылап отыруды қажет етеді. Тиісінше симптомдары анықталған жағдайда, ЭСЗОЛ® препаратын қабылдауды тоқтату керек. Кальций өзекшелерінің блокаторлары теріс инотроптық әсерге ие, бұл аталған препараттарды бір мезгілде тағайындаған кезде итраконазолдың сәйкесінше әсерінің күшеюіне алып келуі мүмкін.  Бұдан өзге, итраконазол кальций өзекшелері блокаторларының метаболизмін тежейді. Осылайша, ЖФІЖ даму қаупінің жоғарылауына байланысты, итраконазолмен және кальций өзекшелерінің блокаторларымен бір мезгілде емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс.

*Бауырға әсері*

Итраконазол препаратымен емдеу аясында ауыр гепатоуыттылық жағдайлары, оның бауыр функциясының ішінде өлімге әкелетін жедел жеткіліксіздігінің бірнеше жағдайлары туралы өте сирек хабарланды. Олардың көпшілігі осының алдында бауыр зақымдануы болған, итраконазолды жүйелі көрсетілімдер бойынша қабылдаған, сонымен қатар басқа елеулі аурулар бар және/немесе гепатоуытты әсері бар басқа дәрілік препараттарды қабылдаған пациенттерде дамыды. Кейбір пациенттерде бауыр зақымдануының нақты қауіп факторлары болмаған.  Бірнеше жағдайы емдеудің алғашқы айында, соның ішінде алғашқы аптасында хабарланды. ЭСЗОЛ® препаратымен емдеу аясында бауыр функциясын бақылап отыру керек. Пациенттерге анорексия, жүрек айну, құсу, қажу, іштің ауыруы немесе несептің қараюы сияқты гепатитті білдіруі мүмкін симптомдарының пайда болуы туралы бірден дәрігерге хабарлау қажеттілігі ескертілуі тиіс. Бұл жағдайларда ЭСЗОЛ® препаратын қабылдауды дереу тоқтату және бауыр функциясына бағалау жүргізу қажет.

Итраконазолдың пероральдік дәрілік түрлерін бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Пациенттердің қарастырылып отырған тобын емдеуді сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерге итраконазолды қабылдау кезінде өз жағдайын мұқият бақылау ұсынылады. Бауыр циррозы бар науқастарда құрамында итраконазол бар капсулаларға клиникалық сынақ жүргізу кезінде анықталған итраконазолдың жартылай шығарылу кезеңін, CYP3A4 арқылы метаболизденетін басқа дәрілік заттармен емдеуді бастау туралы шешім қабылдаған кезде ескеру ұсынылады.

Бауыр ферменттерінің деңгейлері жоғарылаған, бауырдың белсенді ауруы бар немесе басқа дәрілік препараттардан туындаған гепатоуыттылық белгілері бар пациенттерге емдеуді тек, оның күтілетін пайдасы бауырдың зақымдану қаупінен асып түсетін жағдайда ғана жүргізуге болады. Ондай пациенттерге бауыр ферменттерінің деңгейлерін бақылау қажет.

*Асқазан қышқылдылығының төмендеуі*

Асқазан қышқылдылығының төмендеуі ЭСЗОЛ® таблеткаларындағы итраконазолдың сіңірілуінің бұзылуына алып келеді. Аурудың салдарынан (мысалы, ахлоргидриясы бар пациенттерге) немесе дәрілік препараттарды қабылдаудың салдарынан (мысалы, асқазан сөлінің секрециясын бәсеңдететін дәрілік заттар) асқазан сөлінің қышқылдылығы төмендеген пациенттерге, ЭСЗОЛ® таблеткаларын қышқыл сусындармен (диеталық емес кола) бір мезгілде қабылдау ұсынылады. Препаратың зеңге қарсы белсенділігін бақылау және қажет болса, итраконазолдың дозасын арттыру керек.

*Балаларда қолдану*

ЭСЗОЛ® таблеткалары препаратының пациенттерде қолданылуы жөніндегі клиникалық деректер шектеулі. Егер қолданылуының күтілетін пайдасы ықтимал қаупінен асып түсетіні анықталмаса, ЭСЗОЛ® препаратын балалық жастағы пациенттердің пайдалануы ұсынылмайды.

*Егде жастағыларда қолданылуы*

Итраконазолдың егде жастағы пациенттерде қолданылуы жөнінде деректер шектеулі. ЭСЗОЛ® препаратын тек, ықтимал пайдасы ықтимал қауіптерінен асып түсетін жағдайларда ғана пайдалану ұсынылады. Тұтас алғанда, пациенттердің аталған тобында дозасын түзету қажеттілігіне бағалау жүргізу ұсынылады, өйткені егде жастағы адамдарда бауыр, бүйрек немесе жүрек функциясының төмендеуі, сондай-ақ қатарлас аурулар мен дәрі-дәрмектік ем жиі орын алып отырады.

*Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі*

Итраконазолдың пероральді дәрілік түрлерін бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Итраконазолдың әсер ету деңгейі кейбір пациенттерде төмендеуі мүмкін. Пациенттердің қарастырылып отырған тобын емдеу сақтықпен және дозасын түзету мүмкіндігімен жүргізілуі тиіс.

*Естімей қалу*

Итраконозолмен емдеу кезінде уақытша немесе тұрақты түрде естімей қалу туралы хабарланды. Кейбір хабарламаларда хинидиннің бір мезгілде қолданылғаны айтылды, бұл қолдану жөніндегі нұсқауларға қайшы келеді. Есту, әдетте, емдеуді тоқтатқаннан кейін қалпына келеді, алайда, кейбір пациенттерде естімей қалу сақталып қалуы мүмкін.

*Иммунитеті төмендеген пациенттер*

Иммунитеті төмендеген кейбір адамдарда (мысалы, нейтропениясы, ЖИТС бар немесе ағзалардың трансплантациясын бастан өткерген) ЭСЗОЛ® таблеткаларындағы итраконазолдың пероральді биожетімділігі төмендеуі мүмкін.

*Өмірге қауіп төндіретін микоздары бар пациенттер*

Итраконазолдың фармакокинетикалық қасиеттеріне байланысты ЭСЗОЛ® таблеткаларын өмірге қауіп төндіретін микоздары бар пациенттерді емдеу үшін бастамалау көрсетілмейді.

*ЖИТС-ке шалдыққан пациенттер*

ЖИТС-ке шалдыққан, ем жүргізгеннен кейін споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз немесе криптококкоз (менингеальдық және менингеальдық емес түрлері) сияқты жүйелі микоздар қайталануының қаупі бар пациенттерге демеуші емнің қажеттілігін емдеуші дәрігер анықтайды.

*Нейропатия*

ЭСЗОЛ® таблеткаларын қабылдаумен байланысты болуы мүмкін нейропатия дамыған жағдайда, препаратты қабылдау тоқтатылуы тиіс.

*Көмірсу алмасуының бұзылулары*

Сирек тұқым қуалайтын фруктозаны көтере алмаушылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы немесе сахараза-изомальтаза жеткіліксіздігі бар пациенттер бұл препаратты қолданбауы тиіс.

*Айқаспалы резистенттілік*

Егер *Candida* зеңдерінің ауру тудыратын түрлері флуконазолға резистентті екендігіне күдік болса, олар итраконазолға сезімтал болады деп кесіп айтуға болмайды. Сондықтан, ЭСЗОЛ® препаратымен емдеуді бастар алдында сезімталдыққа тест жүргізу қажет.

*Өзара алмастырылымдылығы*

Таблеткаларды ішуге арналған ерітіндімен алмастыру ұсынылмайды, өйткені ішуге арналған ерітіндіні қолдану, таблеткаларды дәл осындай дозаларда қолдануға қарағанда, әсерінің жоғарырақ көрсеткіштерімен сипатталады.

*Өзара әрекеттесулер ықтималдылығы*

Белгілі бір дәрілік препараттарды итраконазолмен бірге қолдану итраконазолдың және/немесе бірге енгізілген препараттың тиімділігінің өзгерістеріне, сондай-ақ өмірге қауіп төндіретін салдарларға және/немесе кенеттен болатын өлімге алып келуі мүмкін. Итраконазолмен бірге қолдануға болмайтын, пайдалану ұсынылмайтын немесе сақтықпен пайдалану ұсынылған дәрілік заттардың тізімі «Дәрілік өзара әрекеттесулер бөлімінде келтірілген.

*Лактоза*

ЭСЗОЛ® препаратының құрамында лактоза бар. Препаратты галактозаны көтере алмаушылықтың сирек тұқым қуалайтын қиындықтары бар, Лапп лактоза тапшылығы немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттер қабылдамауы керек.

Осы дәрілік препараттың құрамында 100 мг таблеткаға кем дегенде натрийдің 1 ммоль (23 мг) бар, яғни, іс жүзінде «натрийсіз».

*Жүктілік немесе лактация кезінде*

Өмірге қауіп төндіретін жағдайларда, немесе егер анасы үшін күтілетін оң әсері шарана үшін болуы мүмкін қауіптен асып түсетін жағдайда болмаса, ЭСЗОЛ® препараты жүктілік кезінде қолданылмауы тиіс.

Итраконазол препаратының жүктілік кезінде пайдаланылуы туралы деректер жеткіліксіз. Препаратты тіркеуден кейін клиникада қолдану барысында туа біткен аномалиялар жағдайлары байқалды. Ондай жағдайларға көрудің, қаңқаның, несеп-жыныс және жүрек-қантамыр жүйелері бұзылуларының дамуы, сондай-ақ хромосомалық бұзылулар мен көптеген даму ақаулары жатады. Алайда, итраконазол препаратын қолданудың, аталған бұзылулардың туындауына себеп болатын-болмайтындығы нақты анықталған жоқ.

Негізінен, вульвовагинальдық кандидоздарға қатысты қысқа мерзімді емді қабылдаған пациент әйелдердегі итраконазол препаратының, жүктіліктің алғашқы триместріне әсер етуіне қатысты эпидемиологиялық деректерден, белгілі тератогендік факторлардың бірде-біреуінің әсеріне ұшырамаған бақылау тобымен салыстырғанда, туа біткен аномалиялардың даму қаупінің жоғарылағаны анықталған жоқ.

Бала тууға қабілетті жастағы, ЭСЗОЛ® препаратын қабылдап жүрген әйелдер барлық емделу кезеңі бойына, ол аяқталғаннан кейін алғашқы етеккір басталғанға дейін контрацепцияның талапқа сай әдістерін пайдалануы қажет.

*Бала емізу*

Итраконазол емшек сүтіне өтуі мүмкін болғандықтан, бала емізу кезеңінде қолдану қажет болса, ЭСЗОЛ® препаратын қолданып жүрген әйелдер бала емізуді тоқтатуы керек.

*Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

ЭСЗОЛ® дәрілік затының көлік құралдарын басқару және техникамен жұмыс жасау қабілетіне әсерін зерттеулер жүргізілген жоқ. Бас айналу, көрудің бұзылуы және естімей қалу сияқты жағымсыз реакциялардың туындауы мүмкіндігін ескеру қажет. Сипатталған жағымсыз құбылыстар пайда болған жағдайда, көрсетілген қызмет түрлерін атқарудан бас тарту қажет.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

***Дозалау режимі***

ЭСЗОЛ® таблеткалары оңтайлы сіңірілуі үшін оны тойып тамақ ішкеннен кейін бірден қабылдау керек. Таблеткаларды тұтастай жұту керек.

*Беткейлік зең инфекцияларын емдеу*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Көрсетілімі** | **Дозасы** | **Емдеу ұзақтығы** |
| Кебек тәрізді теміреткі | 200 мг тәулігіне 1 рет | 7 күн |
| Дерматомикоз | 200 мг тәулігіне 1 рет | 7 күн |
| Тері жабындысының аса кератинделген аймақтарының зақымдануын емдеу,  мысалы қолдар мен аяқтардың | 200 мг тәулігіне 2 рет | 7 күн |
| Қол онихомикозы (тырнақ инфекциясы) | 1 курс= 200 мг тәулігіне 2 рет бір апта бойы | Қолдың тырнақ пластиналарының зеңдік зақымдануын емдеу үшін екі курс ұсынылады. Аяқтың тырнақ пластиналарының  зеңдік зақымдануын емдеу үшін үш курс  ұсынылады. Препаратты қабылдаудың қажеті жоқ курстар  арасындағы аралық 3 аптаны құрайды. |
| Вульвовагинальдық кандидоз (әйелдердің жыныстық ағзаларының инфекциясы) | 200 мг тәулігіне 1 рет  немесе  200 мг тәулігіне 2 рет | 3 күн  немесе  1 күн |
| Ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозы | 100 мг тәулігіне 1 рет | 15 күн |
| Ішке қабылдағандағы препараттың биожетімділігі иммунитеті әлсіреген пациенттерде төмендеуі мүмкін. Сондықтан дозаны екі есе арттыру қажет болуы мүмкін. | | |
| Зеңдік кератит | 200 мг тәулігіне 1 рет | 21 күн |

Препараттың теріден және тырнақ тінінен шығарылуы плазмадан шығарылуға қарағанда баяуырақ жүреді. Осылайша, оңтайлы клиникалық және микологиялық әсерлеріне емдеу циклі аяқталғаннан кейін 2-4 аптадан кейін қол жеткізіледі. Онихомикоз кезінде клиникалық жауап тырнақ пластинасы өскенде көрінеді, яғни емдеу аяқталғаннан кейін 6–9 айдан кейін.

*Жүйелік зең инфекцияларын емдеу*

Жүйелі зең инфекцияларында емдеудің ұсынылатын сызбалары емге микологиялық және клиникалық реакциямен айқындалады:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Көрсетілімі** | **Дозасы** | **Емдеудің орташа ұзақтығы** | **Ескертпелер** |
| Аспергиллез | 200 мг тәулігіне 1 рет | 2-5 ай | Инвазиялық немесе  диссеминацияланған ауру жағдайында дозасын тәулігіне  екі рет 200 мг  дейін арттырады. |
| Кандидоз | 100-200 мг тәулігіне 1 рет | 3 аптадан 7 айға дейін | Инвазиялық немесе  диссеминацияланған ауру жағдайында дозасын тәулігіне  екі рет 200 мг  дейін арттырады. |
| Менингеальдық емес криптококкоз | 200 мг тәулігіне 1 рет | 2 айдан 1 жылға дейін |  |
| Менингеальдық криптококкоз | 200 мг тәулігіне 2 рет | 2 айдан 1 жылға дейін |  |
| Гистоплазмоз | 200 мг-ден тәулігіне 1 рет 200 мг-ге дейін тәулігіне 2 рет | 8 ай |  |
| Споротрикоз (терілік және тері-лимфалық түрі) | 100 мг тәулігіне 1 рет | 3 ай |  |
| Паракоксидиоидомикоз | 100 мг тәулігіне 1 рет | 6 ай |  |
| Хромомикоз | 100-200 мг тәулігіне 1 рет | 6 ай |  |
| Бластомикоз | 100 мг-ден тәулігіне 1 рет 200 мг-ге дейін тәулігіне 2 рет | 6 ай |  |

**Халықтың ерекше топтары**

*Балаларда қолдану*

ЭСЗОЛ® препаратының балаларда қолданылуы жөнінде клиникалық деректер жеткіліксіз болғандықтан, оны балаларға емдеудің күтілетін пайдасы болуы мүмкін қаупінен асып түсетін жағдайлардан басқа кезде тағайындау ұсынылмайды.

*Егде жастағы пациенттерде қолдану*

ЭСЗОЛ® препаратының егде жастағы пациенттерде қолданылуы жөніндегі клиникалық деректер жеткіліксіз болғандықтан, оны егде жастағы пациенттерге емдеуден күтілетін пайдсыа мүмкін болатын қаупінен асып түсетін жағдайлардан басқа кезде тағайындау ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттер үшін бүйрек, бауыр немесе жүрек функциясының бұзылуын, сондай-ақ қатарлас ауруларын немесе басқа да дәрімен емделіп жүргені бар болса назарға ала отырып препараттың дозасы белгіленуі керек.

*Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдану*

Итраконазолдың пероральді дәрілік түрлерін бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар кейбір пациенттерде итраконазолдың әсер ету дәрежесі төмен болуы мүмкін. Бұл препаратты бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындаған кезде ерекше сақ болу керек. Дозаны түзету нақты жағдайға байланысты жүзеге асырылуы керек.

*Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдану*

Итраконазолдың пероральдік дәрілік түрлерін бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Пациенттердің қарастырылып отырған тобын емдеуді сақтықпен жүргізілуі тиіс.

**Енгізу әдісі мен жолы**

Ішке қабылдауға арналған.

***Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар***

*Симптомдары:* Артық дозаланғанда байқалатын симптомдары, препараттың әдеттегі дозаларын қолдану кезіндегі  дозасына тәуелді жағымсыз реакцияларымен салыстырмалы болды.

*Емі:* Артық дозаланған жағдайда демеуші ем жүргізу керек. Ішкеннен кейінгі алғашқы сағат ішінде асқазанды шаю керек. Сорбент ретінде, егер талапқа сай болса, белсендірілген көмірді беруге болады. ЭСЗОЛ® препараты организмнен гемодиализ жолымен шығарылмайды. Спецификалық антидоты жоқ.

***Дәрілік препаратты қолданар алдында дәрігермен немесе фармацевпен кеңесіңіз.***

**Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау  керек шаралар (қажеттілігіне қарай)**

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы.

Клиникалық сынақтардың және/немесе өздігінен келіп түскен хабарламалардың нәтижелерінде анықталған, итраконазолды қолданудан анағұрлым жиі туындайтын жағымсыз әсерлер (ЖЖР) бас ауыру, іш ауыру және жүрек айну болды. Анағұрлым ауыр ЖЖР күрделі аллергиялық реакциялар, жүрек функциясының жеткіліксіздігі/ жүрек функциясының іркілістік жеткіліксіздігі /өкпенің ісінуі, панкреатит, күрделі гепатоуыттылық (соның ішінде, бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі өлімге соқтырған жекелеген жағдайлар), және терінің күрделі реакциялары болды. Байқалған ЖЖР тізімінің кестесінде жиілігі мен басқа параметрлері бойынша берілген қосалқы бөлімді қараңыз.  Басқа күрделі әсерлері туралы қосымша ақпарат алу үшін «Арнайы сақтандырулар мен қолдану кезіндегі сақтандыру шараларын» қараңыз.

*Жағымсыз реакцияларының кесте түріндегі тізімі:*

Төмендегі кестеде келтірілген ЖЖР тізімі дерматомикоздарды немесе онихомикоздарды емдеу кезіндегі ашық клиникалық зерттеулерден салыстырмалы жасырын клиникалық сынақтардан, және өздгінен келіп түскен хабарламалардан алынды.

Төмендегі кестеде ЖЖР жүйе-ағзалық класына қарай бөліп келтірілген. Әрбір жүйе-ағзалық класындағы жағымсыз реакциялар туындау жиіліктеріне қарай, мынадай белгілерді пайдаланып келтірілген:

Өте жиі (≥ 1/10); Жиі (≥ 1/100 <1/10 дейін); Жиі емес (≥ 1/1000 <1/100 дейін); Сирек (≥ 1/10000 <1/1000 дейін); Өте сирек (<1/10000).

|  |  |
| --- | --- |
| **Дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар** | |
| **Инфекциялар мен инвазиялар** | |
| *Жиі емес* | Синусит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, ринит |
| **Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения |
| **Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі емес* | Аса жоғары сезімталдық\* |
| *Сирек* | Анафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялар, сарысу құю ауруы, ангионевроздық ісіну, |
| **Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипертриглисеридемия |
| **Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі* | Бас ауыру, бас айналу, парестезия |
| *Сирек* | Парестезия, гипестезия, дисгевзия, тремор, шеткері нейропатия \* |
| **Көру ағзалары тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Көру бұзылулары (диплопия мен анық көрмеуді қоса) |
| **Есту ағзалары тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Өтпелі немесе тұрақты түрде естімей қалу \*, құлақтың шыңылдауы |
| **Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі\* |
| **Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Ентігу |
| **Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі* | Іштің ауыруы, жүрек айну |
| *Жиі емес* | Диарея, құсу, іш қату, диспепсия, метеоризм |
| *Сирек* | Панкреатит |
| **Бауыр мен өтқалта тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі емес* | Бауыр функциясының бұзылуы, гипербилирубинемия, АСТ және АЛТ мөлшерінің жоғарылауы |
| *Сирек* | Ауыр гепатоуыттылық (бауыр функциясының өлімге соқтырған жедел жеткіліксіздігінің кейбір жағдайларын қоса)\*, |
| **Тері тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі емес* | Есекжем, бөртпе, қышу |
| *Сирек* | Уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, жедел жайылған экзантематозды пустулез, көпформалы эритема, эксфолиативтік дерматит, лейкоцитокласттық васкулит, алопеция, фотосезімталдық |
| **Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар** | |
| *Сирек* | Поллакиурия, несеп тоқтамау |
| **Жыныстық ағзалар және сүтбез тарапынан бұзылулар** | |
| *Жиі емес* | Етеккір циклінің бұзылуы |
| *Сирек* | Эрекциялық дисфункция |
| **Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы өзгерістер** | |
| *Сирек* | Ісіну, температураның жоғарылауы |
| **Зертханалық көрсетілімдер** | |
| *Сирек* | Қан креатинфосфокиназасының көбеюі |

***Балалар мен жасөспірімдер***

Клиникалық сынақтардан алынған қауіпсіздігі жөніндегі біріктірілген деректердің негізінде, педиатриялық топ пациенттерінде жиі  хабарланған дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар (ЖЖР) бас ауыруы (3,0%), құсу (3,0%), іштің ауыруы (2,4%), диарея (2,4%), бауырдың аномалимялық функциялануы (1,2%), гипотензия (1,2%), жүрек айну (1.2%), және есекжем (1,2%) болды. Тұтас алғанда, педиатриялық топтағы пациенттердегі ЖЖР сипаты ересек пациенттерде байқалғанға ұқсас, бірақ педиатриялық пациенттерде ауруға шалдығу көрсеткіші жоғары.

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек**

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат -* 100 мг итраконазол,

*қосымша заттар:* сфералық қант, микрокристалды целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, лактоза моногидраты, натрий крахмалгликоляты (А типі), натрий кроскармеллозасы, төменорынбасқан гидроксипропилцеллюлоза, повидон К 30, магний стеараты, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, тазартылған су,

метиленхлорид, 2 – пропанол

*қабықтың құрамы:* Opadry II қызғылт 85G54039\*.

\* - титанның қостотығы (Е 171), темірдің (III) қызыл тотығы (Е172)

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Пішіні капсула тәрізді, үлбірлі қабықпен қапталған, қызғылт түсті, бір жағында «ITR 100» логотипі бар таблеткалар.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 таблеткадан пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

**Сақтау мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

**Сақтау шарттары**

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 250С-ден аспайтын температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәліметтер**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Үндістан.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронды пошта: [info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Кусум Хелткер Пвт. Лтд.,

СП 289 (А), РИИКО Индл. ареа, Чопанки, Бхивади (Радж.), Үндістан.

Телефон: +91-1493-516561

Факс: +91-1493-516562

Электронды пошта: [info@kusum.com](mailto:info@kusum.com)

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Дәрі-Фарм (Казахстан)» ЖШС, Алматы қ., Қажы Мұқан көшесі, 22/5, «Хан Тәңірі» БО, Қазақстан

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

Электронды пошта: [phv@kusum.kz](mailto:phv@kusum.kz)