

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**Тріоксал**  
**(Trioxal)**

**Загальна характеристика:**

*міжнародна назва:* itraconazole;

*основні фізико-хімічні властивості* тверді, желатинові, непрозорі капсули № 0 з кришечкою та тілом капсули зеленого кольору, що містять світло-бежеві сферичні мікрогранули:

*склад:* 1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

*допоміжні речовини:* цукор сферичний, полоксамер 188, гіпромелоза; капсула: желатин, вода, індиго кармін (Е 132), квінолін жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171).

**Форма випуску.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТС J02A C02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ітраконазол основний триазоловий протигрибковий препарат з широким спектром активності проти *Candida spp.* та інших дріжджових дерматофітів і патогенних грибків. Його дія полягає в ослабленні синтезу ергостеролу в мембранах клітин грибків.

*Фармакокінетика.*

Максимальна концентрація ітраконазолу в плазмі, що становить приблизно 1 мкг/мл, досягається через 1,5 - 3 години після прийому препарату. Період напіврозпаду препарату становить приблизно 20 год. Пероральне застосування препарату безпосередньо після прийому їжі в два рази збільшує максимальну концентрацію в плазмі, яка досягається через 3 - 4 години після його прийому.

Максимальна концентрація ітраконазолу в ороговілих тканинах, особливо в шкірі, до 3-х разів вища ніж у плазмі. Терапевтичний рівень у шкірі утримується протягом 2 - 4 тижнів після припинення лікування, так як виведення препарату пов'язано з регенерацією епідермісу, а не з перерозподілом до системи кровообігу.

Метаболізм ітраконазолу значною мірою здійснюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів, які становлять 40% від виділеної дози. Виділення незміненого препарату з калом становить від 3 до 18% прийнятої дози, а виділення незміненого препарату з сечею не перевищує 0,03%.

**Показання для застосування.**

Вульвовагінальний кандидоз, висівкоподібний лишай, дерматофітоз, грибковий кератит та кандидоз ротової порожнини. Оніхомікоз, зумовлений дерматофітами та *Candida*, аспергильоз та системний кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт), гістоплазмоз, споротріхоз, параконцидіомікоз, бластомікоз та інші системні або місцеві мікози.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовується перорально.

Для максимального всмоктування препарат повинен застосовуватися після прийому їжі.

Ковтати слід цілу капсулу.

Показання	Доза	Тривалість
* Вульвовагінальний кандидоз	200 мг два рази на день або 200 мг один раз на день	1 день 3 дні
* Висівкоподібний лишай	200 мг один раз на день	7 днів
* Дерматофітоз	200 мг один раз на день або 100 мг один раз на день	7 днів або 15 днів <sup>1</sup>
* Кандидоз ротової порожнини	100 мг один раз на день	15 днів <sup>2</sup>
* Грибковий кератит	100 мг один раз на день	21 день

<sup>1</sup> За наявності дуже кератинізованих ділянок, наприклад, на уражених дерматофітією стопах та долонях, необхідно застосовувати 200 мг два рази на день протягом 7 днів або 100 мг один раз на день протягом 30 днів.

<sup>2</sup> У деяких пацієнтів зі слабким імунітетом, наприклад, з нейтропенією, СНІДом, або які перенесли операцію з

трансплантації органів, пероральна біодоступність ітраконазолу може бути зниженою. Тому може бути необхідним подвоєння дози.

**Онїхомїкоз:**

Можна дотримуватись двох рїзних схем лїкування: циклове лїкування та безперервне лїкування.

- Циклове лїкування (див. таблицю нижче)

Лїкування з перервами полягає у прийомї двох капсул два рази на день (200 мг два рази на день) протягом одного тижня.

При інфекціях нїгтів на руках рекомендується два цикли лїкування, а для лїкування нїгтів на ногах рекомендується три цикли лїкування. Цикли лїкування завжди розділяються трьома тижнями без лїкування. Клінічна реакція стане помітною з ростом нїгтів після припинення лїкування.

Дїлянка, уражена онїхомїкозом	Тиждень 1	Тиждень 2	Тиждень 3	Тиждень 4	Тиждень 5	Тиждень 6	Тиждень 7	Тиждень 8	Тиждень 9
Нїгті на ногах з ураженням та без ураження нїгтів на руках	Перший цикл лїкування	Без лїкування ітраконазолом			Другий цикл лїкування	Без лїкування ітраконазолом			Третій цикл лїкування
Тїльки нїгті на руках	Перший цикл лїкування	Без лїкування ітраконазолом			Другий цикл лїкування				

- Безперервне лїкування

Дві капсули на день (200 мг один раз на день) протягом 3 місяців.

Виведення препарату з тканин шкіри та нїгтів відбувається повільніше, нїж з плазми. Оптимальна клінічна та мікологічна реакція досягається через 2 - 4 тижні після припинення лїкування при шкірних інфекціях та через 6 - 9 місяців після припинення лїкування при інфекціях нїгтів.

**Системний мїкоз** (рекомендована доза вар'юється в залежності від інфекції, що підлягає лїкуванню)

Показання	Доза	Середня тривалість	Спостереження
Аспергїльоз	200 мг один раз на день	2-5 місяців	Підвищити дозу до 200 мг два рази на день у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100-200 мг один раз на день	3 тижні - 7 місяців	
Неменінгеальний криптококоз	200 мг один раз на день	2 місяці – 1 рік	Підтримуюча терапія (менінгеальні випадки): 200 мг один раз на день
Криптококовий менінгіт	200 мг два рази на день		
Гїстоплазмоз	200 мг один раз на день 200 мг два рази на день	8 місяців	
Споротріхоз	100 мг один раз на день	3 місяці	
Паракокцидіоїдомїкоз	100 мг один раз на день	6 місяців	
Хромомїкоз	100-200 мг один раз на день	6 місяців	
Бластомїкоз	100 мг один раз на день 200 мг два рази на день	6 місяців	

**Побїчна дія.**

Найчастїше повідомлялось про побїчні ефекти, пов'язанї із застосуванням ітраконазолу, що пов'язанї із порушеннями функції органів травлення, а саме: диспепсія, біль у животї та запори.

До більш рїдких симптомів побїчних ефектів належать: головний біль, оборотне зростання рївня печїнкових ферментів, порушення менструального циклу, запаморочення та алергїчні реакції (такї як свербїж, висип, кропивниця і набряк).

Повідомлялося про окремі випадки невропатїї та синдром Стївенса-Джонсона.

Повідомлялося про появу набряків, хронїчної серцевої недостатності, легеневої недостатності.

Спостерїгались випадки гіпокаліємії, набряків, випадіння волосся, запалення печїнки і холестатичної жовтяниці, особливо у хворих, якї довгий час приймали препарат (тобто приблизно протягом одного місяця), чи при безперервному прийомї препарату.

**Протипоказання.**

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Препарат протипоказаний у нижче зазначених випадках:

Вагітні жінки можуть приймати препарат тільки тоді, коли потенційна користь перевищує можливий шкідливий вплив на плід.

Жінки репродуктивного віку повинні користуватися відповідними протизаплідними засобами аж до появи чергової менструації після закінчення прийому препарату.

Препарат протипоказаний хворим, у яких виявлена гіперчутливість до діючої речовини препарату чи до допоміжних компонентів, що в ньому містяться.

Під час приймання препарату протипоказано застосування терфенадину, астемізолу, цизаприду, хінідину, пімозиду, інгібіторів СоА-НМG, метаболізованих СYP3A4, таких як симвастатин і ловастатин, триазоламу і мідазоламу, які застосовуються перорально (див. також розділ “Взаємодія з іншими препаратами”).

### **Передозування.**

У разі передозування хворому треба протягом першої години після прийому препарату промити шлунок. Якщо це буде визнано доцільним, можна прийняти активоване вугілля.

Не існує специфічного антидоту. Ітраконазол не можна усунути шляхом гемодіалізу.

### **Особливості застосування.**

Ітраконазол виявляє негативну інотропну дію, що пов'язана з появою хронічної серцевої недостатності. З цієї причини призначати препарат хворим з хронічною серцевою недостатністю чи з її проявами в анамнезі слід тільки у разі, якщо потенційна користь перевищує ризик ускладнень. При оцінці індивідуального співвідношення користь/ризик треба брати до уваги такі фактори, як тяжкість інфекції, дозу і час прийому препарату та індивідуальні фактори щодо загрози появи хронічної серцевої недостатності. Хворого слід повідомити про можливість появи цих симптомів та необхідність здійснювати їх моніторинг. Якщо виникають симптоми хронічної серцевої недостатності під час прийому препарату, треба припинити його застосування.

Слід обережно застосовувати препарат одночасно з блокаторами кальцієвих каналів (дивись розділ “Взаємодія з іншими препаратами”).

Знижена кислотність шлункового соку.

Всмоктування ітраконазолу зменшується в разі зниженої кислотності шлункового соку. Ліки, які нейтралізують шлункову кислоту (наприклад, гідроксид алюмінію), необхідно приймати щонайменше за 2 години до застосування препарату “Тріоксал”. Хворим з ахлоргідрією, СНІДом, та хворим, що одержують ліки, які гальмують виділення шлункової кислоти (наприклад, антагоністи H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, інгібітори протонного насоса), рекомендується запивати препарат “Тріоксал” газованими напоями (типу „Кола”).

Повідомлялося про поодинокі випадки запалення печінки і холестатичної жовтяниці, головним чином у хворих, які застосовували препарат протягом більш ніж одного місяця. У зв'язку з цим рекомендується проводити моніторинг функції печінки у хворих, які безперервно приймали препарат протягом періоду, що перевищує один місяць. Якщо під час прийому препарату у хворого виникають симптоми, що вказують на запалення печінки – такі як анорексія, нудота, блювання, відчуття втоми, болю у животі, темний колір сечі – необхідно негайно визначити рівень печінкових ферментів. Якщо рівень цих ферментів буде перевищувати норми, треба негайно припинити лікування. Хворим з підвищеним рівнем печінкових ферментів чи з захворюванням печінки, або ж тим, у яких спостерігається гепатотоксична дія інших ліків, не потрібно починати лікування препаратом. Лікування препаратом припустиме лише тоді, коли очікувана користь перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг рівня печінкових ферментів.

Порушення діяльності печінки.

Метаболізм ітраконазолу здійснюється головним чином у печінці. У хворих на цироз печінки спостерігається невелике зменшення біологічної доступності при пероральному застосуванні, хоча це зменшення не є статистично значущим. У разі потреби необхідно підібрати відповідну дозу.

Порушення діяльності нирок.

У пацієнтів з недостатністю нирок біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні може бути меншою. У такому випадку треба підібрати відповідну дозу.

У разі появи невропатії, яку можна приписати впливу ітраконазолу, прийом препарату необхідно припинити.

Відсутня доступна інформація щодо перехресної сенсibiliзації між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими препаратами. Препарат “Тріоксал” призначають з обережністю хворим з підвищеною чутливістю до інших азолових препаратів.

При системному кандидозі, якщо існує підозра інфекції стійкими щодо флуконазолу штамами *Candida*, перед початком прийому препарату належить з’ясувати чутливість цих штамів до ітраконазолу.

*Застосування у дітей до 12 років.*

Даних про застосування ітраконазолу у дітей недостатньо.

*Застосування у пацієнтів літнього віку.*

Даних про застосування ітраконазолу у хворих літнього віку недостатньо.

*Вагітність.*

Препарат призначають тільки у загрозованих для життя випадках системних грибкових захворювань, коли потенційна користь перевищує можливий шкідливий вплив на плід.

*Лактація.* До молока потрапляє дуже невелика кількість ітраконазолу. Перед початком лікування треба співвіднести очікувану користь і ризик, пов’язаний з годуванням груддю.

*Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.*

Не вивчався.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

*Ліки, що впливають на метаболізм ітраконазолу.*

Дослідження взаємодії були проведені з рифампіцином, рифабутином і фенітоїном. Беручи до уваги, що біодоступність ітраконазолу і гідроксіітраконазолу виявилась у цих дослідженнях зменшеною, не рекомендується приймати ітраконазол одночасно з цими препаратами, що є сильними індукторами ферментів. Відсутні дані щодо інших індукторів ферментів, таких як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид, але належить очікувати подібних ефектів.

Так як метаболізм ітраконазолу здійснюється головним чином через CYP3A4, сильні інгібітори цього ферменту, такі як індінавір і кларитромицин, можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу.

*Вплив ітраконазолу на метаболізм інших ліків*

Ітраконазол може гальмувати метаболізм ліків, що здійснюється, за участю групи цитохромів 3A. Це може спричинити підсилення і/чи подовження їх дії, у тому числі небажаної. Після припинення прийому препарату рівень ітраконазолу в плазмі знижується від дози і часу прийому препарату (дивись: “Фармакокінетичні властивості”).

Ліки, які не потрібно застосовувати під час прийому препарату: терфенадин, астемізол і цізаприд, триазолам, мідазолам, що застосовуються перорально, хінідин, пімозид, інгібітори редуктази HMG-CoA, метаболізм яких здійснюється із посередництвом CYP3A4, такі як симвастатин і ловастатин.

Ліки, у випадку прийому яких необхідно здійснювати моніторинг їх концентрації в плазмі, та їх дію чи небажану дію. Якщо вони приймаються одночасно з ітраконазолом, тоді, у разі потреби, їх дозу необхідно зменшити:

- пероральні ліки, що перешкоджають виникненню тромбів;
- інгібітори протеази ВІЛ, такі як ритонавір, індінавір, саквінавір;
- деякі протипухлинні ліки, такі як алкалоїди барвінку, бісульфан, доцетаксел і триметрексат;
- блокатори кальцієвих каналів з метаболізмом посередництвом CYP3A4, такі як дигідропіридин і верапаміл;
- деякі імуносупресивні ліки: циклоспорин, такролімус, рапаміцин;
- інші ліки: дигоксин, карбамазепін, буспірон, альфетаніл, альпразолам, мідазолам, які застосовуються внутрішньовенно, рифабутин, метилпреднізолон.

Блокатори кальцієвих каналів, які треба обережно застосовувати з ітраконазолом. Крім взаємодії, пов’язаної з метаболізмом посередництвом CYP3A4, блокатори кальцієвих каналів також можуть мати негативну інотропну дію, яка може підсилитись при одночасному застосуванні цих ліків з ітраконазолом.

Не спостерігалась взаємодія ітраконазолу з AZT (зидовудином) і флувастатином.

Не спостерігалась дія ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу і норетистерону.

### **Умови та термін зберігання.**

Зберігати при температурі нижче 25 С у сухому, захищеному від світла місці, недоступному для дітей.

Термін придатності – 2 роки.

**Умови відпуску.**

За рецептом.

**Упаковка.**

По 4 капсули у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці;  
по 7 капсул у блістері, по 2 або по 4 блістери у картонній коробці.

**Назва виробника/заявника.**

*Виробник:*

Ліконса С.А., Іспанія /Liconsa S.A., Spain

*Заявник:*

Фармацевтичний завод „Польфарма” С.А., Польща /  
Pharmaceutical Works “Polpharma” S.A., Poland.

**Адреса.**

*Виробник:*

Авеніда Міралькампо № 7, Полігоно Індустріал Міралькампо Е-19200 Асукека де Єнарес (Гуадалахара), Іспанія/  
Avda. Miralcampo No. 7 Poligono Industrial Miralcampo E -19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spain

*Заявник:*

Вул. Пельплиньська, 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща /  
19 Pelplinska street, 83-200 Starogard Gdanski, Poland.