

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ФУНІТ® (FUNIT)

### **Склад:**

*діюча речовина:* itraconazole;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

*допоміжні речовини:* гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000;

*нейтральні мікропелети:* цукор сферичний, крохмаль кукурудзяний;

*желатинова капсула:* азорубін (E 122), патентований синій V (E 131), титану діоксид (E171), карамель (E 150), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули.

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

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками: вульвовагінальний кандидоз; дерматологічні /офтальмологічні грибкові захворювання - дерматомікоз, висівкоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз; оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами; системні мікози - системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт (імуноослабленим пацієнтам із криптококозом та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи інтраконазол призначається лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами); гістоплазмоз, споротрихоз, паракоксиidioз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко.

#### **Протипоказання.**

Капсули Фуніт® протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до препарату або його компонентів. Протипоказане одночасне застосування наступних лікарських засобів із капсулами Фуніт® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- субстратів CYP3A4, які можуть подовжувати інтервалQT, таких як астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадил), мізоластин, пімозид, хінідин, сертиндол та терфенадин.

Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до подовження інтервалуQT та зрідка до випадків тріпотіння-мерехтіння шлуночків:

- інгібіторівHMG-CoA редуктази, які метаболізуютьсяCYP3A4, таких як аторвастатин, ловастатин та симвастатин;

- триазоламу та перорального мідазоламу;

- алкалоїдів ріжків, наприклад дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін);

- елетриптану;

- нізолдипіну.

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

Не слід застосовувати капсули Фуніт® під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Фуніт відразу після їди. Капсули слід ковтати цілими.

Схеми лікування дорослих для кожного показання наступні:

Показання для застосування	Доза	Тривалість
<b>Гінекологічні захворювання</b>		
• Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу або 200 мг 1 раз на добу	1 день або 3 дні
<b>Дерматологічні/офтальмологічні захворювання</b>		
• Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
• Дерматомікози	200 мг 1 раз на добу	7 днів
При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад, епідермофітія кистей рук та стоп) необхідне лікування дозами 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.		
• Оральні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу протягом 15 днів у пацієнтів із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів.		
• Грибковий кератит	200 мг 1 раз на добу	21 день
• Оніхомікози (безперервне лікування)	Один курс складається з приймання двох капсул Фуніту 2 рази на добу (по 200 мг 2 рази на добу) протягом 1 тижня.	Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на руках рекомендується 2 курси. Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на пальцях ніг рекомендується три курси. Перерва між курсами повинна становити 3 тижні. Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів.

Лікування оніхомікозів, спричинених дерматофітами та/або дріжджами, може також проводитися із застосуванням пульс-терапії (див. таблицю нижче).

Локалізація оніхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг, як з ураженням нігтів на руках, так і без нього	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	3-й курс пульс-терапії

Ураження нігтьових пластинок тільки на руках	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії
--	------------------------	---	------------------------

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2-4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних кандидозів та оральних кандидозів, та через 6-9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов'язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень повинна коригуватися залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію:

Системні мікози			
Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергілез	200 мг 1 раз на добу	2-5 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100-200 мг 1 раз на добу	від 3 тижнів до 7 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	
Криптококовий менінгіт	400 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	Підтримуюча терапія (див. розділ «Особливості застосування»).
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	8 місяців	
Споротрихоз	100 мг 1 раз на добу	3 місяці	
Паракокцидіоїдо-мікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців	Даних щодо ефективності зазначеного режиму дозування у хворих на СНІД недостатньо
Хромомікоз	100 - 200 мг 1 раз на добу	6 місяців	
Бластомікоз	від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	6 місяців	

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції препарату систематизовані відносно кожної із систем органів залежно від частоти з використанням наступної класифікації: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення.

### **Інфекції та інвазії:**

дуже рідко – інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку лімфатичної системи та крові:

дуже рідко— лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:*

дуже рідко— сироваткова хвороба; ангіоневротичний набряк; анафілактичні, анафілактоїдні та алергічні реакції.

*З боку метаболізму:*

дуже рідко— гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпокальціємія.

*З боку нервової системи:*

дуже рідко— периферична нейропатія, парестезія, гіпоестезія, головний біль, запаморочення.

*З боку органа зору:*

дуже рідко— порушення зору, включаючи помутніння зору та диплопію.

*З боку органа слуху та вестибулярного апарату:*

дуже рідко— тиніт, тимчасова чи стійка втрата слуху.

*З боку серця:*

дуже рідко— застійна серцева недостатність.

*З боку органів дихання:*

дуже рідко— набряк легень, диспное, риніт, синусит.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

дуже рідко— панкреатит, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея, запор, дизгевзія, здуття живота.

*З боку гепатобіліарної системи:*

дуже рідко— серйозна гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки летальної гострої печінкової недостатності), гепатит, оборотне збільшення рівня печінкових ферментів.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

дуже рідко— токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, світлочутливість, висипання, кропив'янка, алопеція, свербіж.

*З боку м'язово-скелетної системи:*

дуже рідко— міалгія, артралгія.

*З боку сечовидільної системи:*

дуже рідко – полакіурія, нетримання сечі.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

дуже рідко – розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

*Загальні розлади:*

Нечасто – набряки, пірексія.

### ***Передозування.***

Повідомлень про випадки передозування немає.

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність*

Фуніт® не слід призначати вагітним, окрім випадків системних лейкозів, які загрожують життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

*Жінки дітородного віку*

Жінкам дітородного віку, які приймають капсули Фуніт®, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

*Період годування груддю*

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Фуніт® для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

## ***Діти.***

Не рекомендується застосовувати дтям.

## ***Особливості застосування.***

### ***Перехресна гіперчутливість***

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

### ***Вплив на серце***

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

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

### ***Вплив на печінку***

Багато проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

### ***Зниження кислотності шлунка***

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу погіршується. Пацієнти, які одночасно застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД чи тим, які приймають H<sub>2</sub>-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули ітраконазолу з напоями типу кола.

### ***Пацієнти літнього віку***

Препарат не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик.

### ***Порушення функції печінки***

Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

### ***Порушення функції нирок***

Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку може розглядатись питання щодо коригування дози.

### ***Втрата слуху***

Були повідомлення про тимчасову чи стійку втрату слуху у пацієнтів, які приймають ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

#### *Пацієнти з імунною недостатністю*

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

#### *Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю*

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

#### *Пацієнти, хворі на СНІД*

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

#### *Нейропатія*

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

#### *Розлади вуглеводного обміну*

Пацієнти з рідкісними спадковими хворобами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахарозо-ізомальтазою недостатністю не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

#### *Перехресна резистентність*

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

#### *Потенціал взаємодії*

Препарат може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ітраконазол слід застосовувати не раніше, ніж через два тижні після завершення лікування індукторами CYP3A4 (рифампіцином, рифабутином, фенобарбіталом, фенітоїном, карбамазепіном, екстрактом звіробою (*Hypericum perforatum*)). Застосування ітраконазолу одночасно з цими ліками може призвести до недостатньої терапевтичної концентрації ітраконазолу в плазмі, і, відповідно, до неефективності лікування.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, розлади зору та втрата слуху, що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### *1. Лікарські засоби, що впливають на абсорбцію ітраконазолу.*

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка, знижують абсорбцію ітраконазолу.

##### *2. Лікарські засоби, що впливають на метаболізм ітраконазолу.*

Ітраконазол метаболізується переважно через систему цитохрому CYP3A4.

Одночасне застосування ітраконазолу з рифампіцином, рифабутином та фенітоїном не рекомендується.

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4, такі як ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин, можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу.

##### *3. Вплив ітраконазолу на метаболізм інших лікарських засобів.*

Ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ферментами типу цитохрому CYP3A4. Результатом цього може бути посилення або подовження їх дії, включаючи побічні реакції. При одночасному застосуванні слід звернутися за інформацією щодо медичного застосування відповідного лікарського засобу. Після припинення лікування рівні ітраконазолу в плазмі крові знижуються поступово, залежно від доз та тривалості лікування. Це слід брати до уваги при оцінці пригнічувального

ефекту ітраконазолу на метаболізм препаратів, що застосовуються одночасно.

*Наступні лікарські засоби протипоказані до застосування під час лікування ітраконазолом:*

- Астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадил), мізоластин, пімозид, хінідин, сертиндол, терфенадин, оскільки це може призвести до значного збільшення концентрації цих субстратів у плазмі, що може спричинити подовження інтервалуQT та рідкісних випадків тріпотіння-мерехтіння.
- Інгібітори HMG-CoA редуктази, що метаболізуються CYP3A4, такі як аторвастатин, ловастатин та симвастатин.
- Триазолам та мідазолам для перорального застосування.
- Алкалоїди ріжків, такі як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін).
- Елетриптан.
- Низолдипін.

При одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно дотримуватись обережності, оскільки це може призвести до збільшення ризику застійної серцевої недостатності.

Додатково до можливих фармакокінетичних взаємодій із залученням ферменту CYP3A4, блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити негативний інотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу.

*Лікарські засоби, при призначенні яких необхідний контроль за рівнем їх концентрації в плазмі, дією та побічними ефектами* (при одночасному призначенні з ітраконазолом дозу зазначених препаратів, за необхідності, слід зменшувати):

- пероральні антикоагулянти;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ритонавір, індинавір, саквінавір;
- деякі протипухлинні препарати, такі як алкалоїди барвінку рожевого (Vinca), бусульфан, доцетаксел та триметрексат;
- блокатори кальцієвих каналів, що розщеплюються ферментом CYP3A4, такі як дигідропіридин та верапаміл;
- деякі імуносупресивні засоби циклоспорин, такролімус, рапаміцин (також відомий як сиролімус);
- деякі препарати, що розщеплюються ферментом CYP3A4 - інгібітори редуктази HMG-CoA, такі як аторвастатин;
- деякі глюкокортикоїди, такі як будесонід, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон;
- дигоксин (через інгібування Р-глікопротеїну);
- інші препарати: карбамазепін, цилостазол, буспірон, дизопірамід, алфентаніл, алпрозолам, бротизолам, мідазолам в/в, рифабутин, ебастин, фентаніл, галофантрин, репаглілід та ребоксетин. Важливість збільшення їх концентрацій та клінічна значущість цих змін при одночасному застосуванні з ітраконазолом з'ясовується.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка*

Ітраконазол - похідне триазолу, має широкий спектр дії.

Ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу, граничні значення встановлені лише для *Candida spp.* Для поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI наступні: чутливі  $\leq 0,125$ ; чутливі дозо- залежні 0,25 – 0,5 та резистентні  $\geq 1$  мкг/мл. Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибків.

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

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

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

**Фармакокінетика.**

**Абсорбція**

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

**Розподіл**

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8 %), у чому альбумін є головним зв'язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (>700 л), з чого можна припустити його обширний розподіл у тканинах: концентрації у легнях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2-3 рази вищі за концентрації у плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові.

**Біотрансформація**

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Одним із таких метаболітів є гідроксіітраконазол, який має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксіітраконазолу в плазмі приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу. Згідно з дослідженнями *in vitro*, СYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу.

**Виведення**

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % з калом. Виведення вихідної лікарської речовини нирками становить менш ніж 0,03 % дози, в той час як виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %. Кліренс ітраконазолу знижується за вищих доз через насичуваний печінковий метаболізм.

**Лінійність/нелінійність**

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

**Особливі категорії пацієнтів**

Печінкова недостатність: фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсули 100 мг) було проведено серед 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Не спостерігалось клінічно значущої різниці  $AUC_{\infty}$  між цими двома групами. У пацієнтів із цирозом спостерігалось клінічно значиме зменшення середнього  $C_{max}$  (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу ( $37 \pm 17$  проти  $16 \pm 5$  годин).

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу у пацієнтів, хворих на цироз.

Ниркова недостатність: доступні обмежені дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушенням функції нирок. Слід бути обережними при застосуванні препарату у цієї категорії пацієнтів.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули з кришечкою рожевого кольору та корпусом коричневого кольору, що містять сферичні мікропелети від білого до майже білого кольору.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.



Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 4 капсули у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

По 5 капсул у блістері. По 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

По 15 капсул у блістері. По 1 або 2 блістекри у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

**Місцезнаходження.**

Санкаклар Коуї81100 м. Дюздже, Туреччина.