

Состав

действующее вещество: itraconazole;

1 таблетка содержит итраконазола 100 мг;

вспомогательные вещества: сахар сферический, гидроксипропилметилцеллюлоза, лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон К 30 гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, покрытие Opadry II 85G54039 розовый: частично гидролизованный спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, лецитин, железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: капсулоподобные таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, с логотипом «ITR 100» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для системного применения. Код АТХ J02A C02.

Фармакодинамика

Итраконазол - производное триазола, имеет широкий спектр действия. Исследования *in vitro* показали, что итраконазол угнетает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является важным компонентом клеточной мембраны грибка, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

Предельные значения итраконазола были установлены только для *Candida spp.* Для поверхностных микотичных инфекций (CLSI M27-A2 предельные значения не были установлены по методологии EUCAST). Предельные значения CLSI такие: чувствительные $\leq 0,125$, чувствительные дозозависимы 0,25-0,5, резистентные ≥ 1 мкг/мл. Предельные значения не были установлены для мицелиальных грибов.

Исследования *in vitro* показали, что итраконазол подавляет рост широкого спектра грибов, патогенных для человека в концентрациях обычно ≤ 1 мкг/мл. Они включают: дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжи (*Candida spp.*, Включая *C. albicans*, *C.*

glabrata и *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii* и другие разновидности дрожжей и грибов.

Candida krusei, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* целом наименее чувствительными видами *Candida*, а некоторые изоляты демонстрируют резистентность к итраконазолу *in vitro*.

Главными типами грибов, не подавляются итраконазолом, являются зигомицеты (*Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., И *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans* и *Scopulariopsis* spp.

Резистентность к азолам развивается медленно и обычно является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы включают чрезмерную экспрессию ERG11, кодирующей 14 α -деметилазы (фермент-мишень), точечные мутации в ERG11, приводящие к снижению аффинности 14 α -деметилазы к итраконазолу и/или избыточной экспрессии переносчика, что в результате повышает отток итраконазола грибковых клеток (а именно удаление итраконазола с его мишени). Перекрестная резистентность среди лекарственных средств представителей класса азолов наблюдалась в пределах разновидности *Candida*, однако резистентность к одному из представителей класса не обязательно означает наличие резистентности к другим азолам. Сообщалось о резистентные к итраконазолу штаммы *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические характеристики.

Максимальная концентрация в плазме крови после перорального применения итраконазола достигается в пределах от 2 до 5 часов. Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол кумулируется в плазме крови после многократного применения. Состояние равновесной концентрации, как правило, достигается в течение 15 дней со значениями максимальной концентрации 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл после применения 100 мг 1 раз в сутки, 200 мг 1 раз в сутки и 200 мг 2 раза в сутки соответственно. Конечный период полувыведения итраконазола варьирует от 16 до 28 часов после однократной дозы и увеличивается до 34-42 ч после применения нескольких доз. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, который почти не обнаруживается в плазме крови, в течение 7-14 дней, в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Средний клиренс

итраконазола после внутривенного применения составляет 278 мл/мин. Благодаря насыщаемая печеночному метаболизма при высоких дозах клиренс итраконазола снижается.

Абсорбция.

Итраконазол быстро всасывается после приема внутрь. Максимальные плазменные концентрации после приема внутрь достигается в течение 2-5 часов. Абсолютная биодоступность итраконазола составляет 55%. Максимальная биодоступность при приеме внутрь наблюдается при употреблении сразу после приема препарата высококалорийной пищи.

Абсорбция итраконазола в таблетках снижена у пациентов с пониженной кислотностью желудка, пациентов, принимающих препараты - супрессоры выделение желудочной кислоты (антагонисты H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией, вызванной определенными болезнями (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Абсорбция итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается, если таблетки Эсзол применять с напитками с повышенной кислотностью (например недиетических колой). При применении разовой дозы 200 мг лекарственного средства препарата Эсзол натошак с недиетической колой после применения ранитидина, антагониста H₂-рецепторов, абсорбция итраконазола была сопоставимой с таковой после применения таблеток препарата Эсзол отдельно.

Распределение.

Большая часть итраконазола связывается с белками плазмы крови (99,8%), причем альбумин является главным связующим компонентом (99,6% для гидроксиметаболита). Также итраконазол обладает высокой аффинностью к жирам. Лишь 0,2% итраконазола в крови остается в виде несвязанной вещества. Объем распределения итраконазола довольно значительный (> 700 л), из чего можно предположить его обширное распределение в тканях: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах были в 2-3 раза выше концентрации в плазме крови. Накопление итраконазола в кератиновых тканях, особенно в коже, в 4 раза превышало такое в плазме крови. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако была продемонстрирована эффективность против инфекций, которые локализуются в спинномозговой жидкости.

Метаболизм.

Итраконазол в значительной мере расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидроксид, что имеет сравнимую с итраконазолом противогрибковым действием *in vitro*. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме крови в 2 раза выше, чем концентрации итраконазола.

Согласно исследованиям *in vitro*, CYP3A4 - главный фермент, вовлеченный в процесс метаболизма итраконазола.

Выведение.

Примерно 35% итраконазола выводится в виде неактивных метаболитов с мочой, 54% - с калом. Выведение начального лекарственного вещества почками составляет менее 0,03% дозы, в то время как выведение неизмененного вещества с калом варьируется от 3% до 18%. Клиренс итраконазола снижается при высоких дозах через насыщаемая печеночный метаболизм.

Линейность/нелинейность.

Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол аккумулируется в плазме крови в течение многократного приема. Равновесные концентрации достигаются в течение 15 дней, значение C_{max} и AUC в 4-7 раз выше, чем после однократного применения. Период полувыведения составляет 40 часов после повторяющихся доз.

Особые категории пациентов.

Печеночная недостаточность.

Итраконазол в основном метаболизируется в печени. Фармакокинетические исследования с применением однократной дозы 100 мг итраконазола было проведено с участием здоровых и больных циррозом пациентов. Не наблюдалось клинически значимой разницы AUC между этими двумя группами. У пациентов с циррозом наблюдалось клинически значимое уменьшение средней C_{max} (47%) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола (37 ± 17 против 16 ± 5 часов). Хотя общие концентрации итраконазола на основе AUC были сопоставимы в обеих группах.

Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола пациентам с циррозом.

Почечная недостаточность.

Данные по применению перорального итраконазола у пациентов с нарушениями функции почек ограничены. Фармакокинетические исследования с

применения разовой дозы 200 мг итраконазола было проведено с участием пациентов с нарушениями функции почек (уремия, гемодиализ, длительный амбулаторный перитонеальный диализ). У пациентов с уремией со средним значением клиренса креатинина $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрация на основе AUC была несколько ниже по сравнению с параметрами у здоровых добровольцев. Данное исследование не показало какого-либо важного влияния гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазменные концентрации во временных профилях показали существенную межсубъектную вариабельность.

Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола пациентам с нарушениями функции почек. Диализ не влияет на полувыведения или клиренс итраконазола или гидрокситраконазола.

Дети.

Данные по применению перорального итраконазола детям ограничены. Клинические фармакокинетические исследования при участии детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводили с применением итраконазола для приема внутрь (капсулы). Индивидуальные дозы варьировали от 1,5 до 12,5 мг/кг/сут, режим дозирования - 1 или 2 раза в сутки. Не было выявлено значительной зависимости AUC итраконазола и общего клиренса от возраста пациента, однако был замечен слабая связь между возрастом пациента, объемом распределения, C_{max} и конечным выводом итраконазола. Воображаемый клиренс и объем распределения зависели от массы тела пациента.

Показания

- вульвовагинальных кандидоз;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы, вызванные чувствительными к итраконазолу возбудителями (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), например, дерматофития стоп, паховой дерматомикоз, дерматофития туловища, дерматофития кистей рук;
- орофарингеальный кандидоз;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами;
- гистоплазмоз;
- системные микозы (в случаях, когда противогрибковая терапия первой линии не может быть применена или в случае неэффективности лечения другими противогрибковыми препаратами, что может быть обусловлено

имеющейся патологией, нечувствительностью патогена или токсичностью препарата);

- аспергиллез и кандидоз;
- криптококкоз (в том числе криптококковый менингит): лечение иммуноослабленных пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы (ЦНС);
- поддерживающая терапия у пациентов со СПИДом с целью предотвращения рецидива имеющейся грибковой инфекции.

Итраконазол следует назначать для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия недостаточна.

Противопоказания

Итраконазол противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Противопоказано одновременное применение итраконазола и субстратов CYP3A4. Одновременное применение может вызвать повышение концентраций этих лекарственных средств в плазме крови, что может привести к усилению или пролонгации терапевтических и побочных реакций и состояний, которые могут потенциально угрожать жизни. Например, увеличены концентрации этих лекарственных средств могут привести к увеличению интервала QT и вентрикулярных тахикардий, в частности в трепетание-мерцание желудочков, аритмии с потенциальным летальным исходом. Данные лекарственные средства указаны в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Противопоказано применение итраконазола пациентам с желудочковой дисфункцией, такой как застойная сердечная недостаточность, или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни беременной (см. Раздел «Особенности применения»).

Не следует применять итраконазол в период беременности, за исключением лечения состояний, угрожающих жизни беременной (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные методы контрацепции во время лечения итраконазолом а также до конца менструального цикла после окончания лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Итраконазол в основном метаболизируется цитохромом СYP3A4. Другие препараты, которые метаболизируются этим путем или модифицируют активность СYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Итраконазол в свою очередь также может влиять на фармакокинетику других субстанций. Итраконазол является мощным ингибитором СYP3A4 и Р-гликопротеина. При одновременном применении с другими лекарственными средствами следует также руководствоваться инструкциями по применению этих лекарственных средств по информации о путях метаболизма и возможной необходимости коррекции доз.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови

Лекарственные средства, снижающие кислотность желудка (препараты, которые нейтрализуют кислоту, такие как гидроксид алюминия, или супрессоры выделение кислоты, такие как антагонисты H₂-рецепторов и ингибиторы протонной помпы), влияют на абсорбцию итраконазола из капсул. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении нижеуказанных лекарственных средств и таблеток итраконазола:

- при одновременном применении итраконазола и лекарственных средств, снижающих кислотность, итраконазол следует применять с напитками с повышенной кислотностью, такими как недietetических цепи;
- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например, гидроксид алюминия) следует применять не менее чем за 1 час до или через 2 часа после применения итраконазола;
- следует контролировать уровень противогрибковой активности и в случае необходимости увеличивать дозу итраконазола.

Одновременное применение итраконазола с мощными индукторами фермента СYP3A4 приводит к снижению биодоступности итраконазола и гидроксиитраконазола, следствием чего является значительное уменьшение эффективности лечения. Данные лекарственные средства включают:

- антибактериальные: изониазид, рифабутин (также в подразделе «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), рифампицин;
- противосудорожные: карбамазепин (также в подразделе «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), фенобарбитал, фенитоин;

- противовирусные: эфавиренз, невирапин.

Одновременное применение мощных индукторов фермента CYP3A4 с итраконазолом не рекомендуется. Не следует начинать применение вышеупомянутых лекарств за 2 недели до, в течение и в течение 2 недель после лечения итраконазолом, за исключением тех случаев, когда возможная польза значительно превышает потенциальный риск. Следует тщательно контролировать уровень противогрибковой активности и увеличить при необходимости дозу итраконазола.

Лекарственные средства, которые увеличивают концентрацию итраконазола в плазме крови.

Мощные ингибиторы фермента CYP3A4 могут увеличить биодоступность итраконазола. Например:

- антибактериальные: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин;
- противовирусные: дарунавир, потенцированных ритонавиром, фосампренавир, потенцированных ритонавиром, индинавир, ритонавир (также в подразделе «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»).

Эти препараты следует применять с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать по развитию симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости -уменьшить дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол.

Итраконазол и его основной метаболит гидрокситриконазол могут подавлять метаболизм препаратов, метаболизирующихся ферментом CYP3A4 и транспортировки лекарств Р-гликопротеин, что может привести к увеличению концентрации этих лекарств и/или их метаболитов в плазме крови. Такое повышение плазменных концентраций может привести к усилению или удлинению терапевтического эффекта и возникновения побочных реакций. Противопоказано одновременное применение итраконазола и лекарств, которые метаболизируются CYP3A4 и удлиняют интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахикардий, включая случаи трепетание-мерцание желудочков с летальным исходом. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, который почти не обнаруживается в плазме крови, в течение от 7 до 14 дней, в зависимости от

дозы и продолжительности лечения. Пациентам с циррозом печени или пациентам, которые одновременно применяют ингибиторы фермента СУР3А4, отменять препарат следует постепенно. Особенно это касается лекарственных средств, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Сопутствующие лекарственные средства сгруппированы в следующие категории:

Противопоказано: ни в коем случае не применять одновременно или ранее чем через 2 недели после окончания лечения итраконазолом.

Не рекомендуется: применение этих лекарственных средств одновременно и в течение 2 недель после прекращения лечения итраконазолом следует избегать, кроме случаев, когда польза от лечения превышает возможный риск возникновения побочных реакций. Если одновременного применения нельзя избежать, то таких пациентов следует тщательно обследовать на появление признаков или симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать уровень концентрации итраконазола в плазме крови.

Применять с осторожностью: тщательный мониторинг рекомендован в случае одновременного применения с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать по симптомам увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости - снижать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Примеры лекарственных средств, концентрация которых увеличивается при одновременном применении с итраконазолом и рекомендации по применению

<i>Класс лекарственных средств</i>	<i>Противопоказано</i>	<i>Не рекомендуется</i>	<i>Применять с осторожностью</i>
Альфа-блокаторы		Тамсулозин	
Анальгетические	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Альфентанилом, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон

Антиаритмические	Дизопирамид, дофетилида, дронедарон, хинидин		Дигоксин
Антибактериальные		Рифабутин (а)	
Антикоагулянты и антитромбоцитарные		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудорожные		Карбамазепин (а)	
Противодиабетические.			Репаглінід, саксагліптин
Антигельминтные и противопрозоидные	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
Против мигрени	Алкалоиды спорыньи, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилергоновин)		Элетриптан
Антинеопластичес	Иринотекан	Дасатиниб, нилотиниб, трабектедина	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниба, триметрексат, алкалоиды барвинка

Антипсихотические, анксиолитические и снотворное-седативные	Луразидон, мидазолам (для перорального применения), пимозид, сертиндол, триазолам		Альпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам (для внутривенного введения), пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Противовирусные			Маравирок, индинавир (b), ритонавир (b), саквинавир
Бета-блокаторы			Надолол
Блокаторы кальциевых каналов	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридина, в том числе верапамил
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
Иммуносупрессоры		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказона, метилпреднизолон, рапамицин (известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус

Средства, регулирующие уровень липидов	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Средства, влияющие на дыхательную систему		Сальметерол	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты			Ребоксетин
Средства, влияющие на мочевыводящую систему		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, тольтеродин
Другие	Колхицин пациентам с нарушениями функции почек и печени	Колхицин	Алитретиноин (для перорального применения), цинакальцета, мозаваптан, толваптан

(a) См. «Лекарственные средства, снижающие концентрацию итраконазола в плазме крови».

(b) См. «Лекарственные средства, которые повышают концентрацию итраконазола в плазме крови».

Лекарственные средства, концентрацию которых снижает итраконазол.

Одновременное применение итраконазола с мелоксикамом снижает концентрацию последнего. Мелоксикам следует назначать с осторожностью при одновременном применении итраконазола и контролировать терапевтическую и побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

Дети.

Исследования по лекарственного взаимодействия проводили только с участием взрослых.

Особенности применения

Перекрестная гиперчувствительность.

Нет данных о перекрестной чувствительности между итраконазолом и другими азоловыми противогрибковыми средствами. Следует соблюдать осторожность при назначении итраконазола пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

Влияние на сердце.

В исследованиях итраконазола для внутривенного введения наблюдалось транзиторное асимптоматическое уменьшение фракции выброса левого желудочка; оно восстанавливалось перед последующей инфузией. Клиническая значимость этих данных для пероральных форм не выяснена.

Известно, что итраконазол проявляет отрицательный инотропный эффект, сообщали о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с его применением. Среди спонтанных сообщений частота возникновения застойной сердечной недостаточности была выше при общей суточной дозе 400 мг в сутки, чем в случае применения меньшей суточной дозы. Следовательно, риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с ее наличием в анамнезе, за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения польза/риск следует учитывать такие факторы как тяжесть диагноза, режим дозирования и продолжительность лечения (общая суточная доза), а также индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Эти факторы риска включают наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; тяжелые заболевания легких, в частности хроническим обструктивным заболеванием легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов следует проинформировать о симптомах застойной сердечной недостаточности, лечение следует проводить с осторожностью и контролировать симптомы застойной сердечной недостаточности. При появлении этих симптомов во время курса лечения применение препарата необходимо прекратить.

Блокаторы кальциевых каналов могут иметь отрицательный инотропный эффект, который может усиливать этот же эффект итраконазола. Также итраконазол может подавлять метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за увеличения риска возникновения застойной сердечной недостаточности (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на печень.

При применении итраконазола очень редко сообщалось о тяжелой гепатотоксичности, в том числе острую печеночную недостаточность с летальным исходом. В основном эти случаи наблюдались у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, которые лечились по системным показаниям, имели другие серьезные заболевания и/или принимали другие гепатотоксические препараты. У некоторых пациентов не было очевидных факторов риска заболеваний печени. Некоторые из этих случаев наблюдались в течение первого месяца лечения, в том числе первой недели. Поэтому желательно проводить мониторинг функции печени у пациентов, принимающих итраконазол. Пациентов следует предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае появления симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, повышенной утомляемости, боли в животе или потемнение мочи. При наличии этих симптомов необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени.

Данные по применению пероральных форм итраконазола пациентам с печеночной недостаточностью ограничены. Следует с осторожностью применять этот препарат данной категории пациентов. Рекомендуются тщательный мониторинг состояния пациентов с нарушениями функции печени, принимающих итраконазол. При принятии решения о лечении другими лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4, рекомендуется принимать во внимание удлиненный период полувыведения итраконазола, наблюдавшийся в клинических исследованиях с участием пациентов с циррозом, которым применяли одноразовые дозы таблеток итраконазола.

Пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, активным заболеванием печени или с проявлениями гепатотоксичности результате применения других препаратов лечения начинать только при условии, что ожидаемый результат превышает риск поражения печени. В таких случаях необходим мониторинг функций печени.

Снижение кислотности желудка.

При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола таблеток ухудшается. Пациентам, которые одновременно с итраконазолом применяют препараты для снижения кислотности (такие как гидроксид алюминия), следует соблюдать минимум двухчасового перерыва между приемами этих лекарственных средств. Пациентам с ахлоргидрией, например больным СПИДом или таким, которые принимают H₂-блокаторы или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать итраконазол с напитками типа кола (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует вести мониторинг противогрибковой активности и увеличить дозу итраконазола в случае необходимости (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста.

Клинические данные по применению итраконазола пациентам пожилого возраста ограничены. Препарат не следует применять у пациентов пожилого возраста, если только польза от применения превышает потенциальный риск.

Нарушение функции печени.

Доступные ограниченные данные по применению внутрь итраконазола пациентам с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов.

Нарушение функции почек.

Данные по применению итраконазола внутрь пациентам с нарушением функции почек ограничены. Следует соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов. Биодоступность итраконазола при пероральном применении у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена. В этом случае следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы.

Потеря слуха.

Сообщалось о случаях временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимавших итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного применения с хинидином, который противопоказан (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии итраконазолом, однако у некоторых пациентов потеря слуха является необратимой.

Пациенты с иммунной недостаточностью.

У некоторых пациентов с иммунной недостаточностью (например пациенты с нейтропенией, СПИДом или трансплантированными органами) пероральная биодоступность итраконазола может быть снижена.

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающих жизни.

Через фармакокинетические свойства (см. Раздел «Фармакокинетика») таблетки итраконазола не рекомендуется применять для первичной терапии неотложных состояний, вызванных системными грибковыми инфекциями.

Пациенты, больные СПИДом.

Для пациентов, больных СПИДом, которые лечили системную грибковую инфекцию, такую как споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз или криптококкоз (менингеальный или неменингеальный), и в которых существует угроза рецидива, врач должен оценить необходимость поддерживающего лечения.

Нейропатия.

При возникновении нейропатии, связанной с применением итраконазола, следует прекратить прием препарата.

Перекрестная резистентность.

Если при заболевании системный кандидоз есть подозрение на то, что виды грибов *Candida*, вызывающие заболевания, резистентные к флуконазолу, нельзя утверждать, что они будут чувствительными к итраконазолу. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения итраконазолом.

Потенциал взаимодействия.

Одновременное применение итраконазола и определенных лекарственных средств может привести к изменению эффективности итраконазола и/или лекарственного средства, применяемого одновременно с ним, побочных реакций, которые могут угрожать жизни и/или внезапному летальному исходу.

Лекарственные средства, которые противопоказаны, не заказной или рекомендуется применять с осторожностью одновременно с итраконазолом, приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит сахар и лактозу. В случае установленной непереносимости некоторых сахаров следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили. Следует помнить о возможности возникновения побочных реакций как головокружение, расстройства зрения и потеря слуха (см. Раздел «Побочные реакции»), что может привести к негативным последствиям во время управления автотранспортом или работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Итраконазол не следует назначать беременным, кроме состояний, угрожающих жизни, когда потенциальная польза для беременной превышает риск отрицательного влияния на плод.

В исследованиях на животных итраконазол обнаружил репродуктивной токсичности.

Есть ограниченные данные по применению итраконазола в период беременности. Сообщалось о случаях аномалий развития (пороки развития скелета, мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также хромосомные аномалии и множественные пороки развития). Однако причинная связь с итраконазолом не установлена. Эпидемиологические данные о влиянии итраконазола в I триместре беременности (преимущественно у пациенток, получавших его для кратковременного лечения вульвовагинального кандидоза) не выявили увеличенного риска пороков развития по сравнению с женщинами, не применяли препараты с тератогенным эффектом.

Женщины репродуктивного возраста.

Женщинам репродуктивного возраста, принимающих итраконазол, следует применять надежные средства контрацепции на протяжении всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.

Период кормления грудью.

Незначительные количества итраконазола экскретируются в грудное молоко. Поэтому в период кормления грудью необходимо сопоставить возможный риск для ребенка с ожидаемой пользой от лечения для матери. В случае необходимости женщине следует прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Таблетки применять перорально сразу после еды для обеспечения максимальной абсорбции. Таблетки следует глотать целиком.

Схемы лечения взрослых для каждого показания:

Показания	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки	1 день
Отрубевидный лишай.	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Паховый дерматомироз, дерматофития туловища	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматофития стоп, дерматофития кистей рук	100 мг 1 раз в сутки	30 дней
Орофарингеальном кандидозе	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Следует увеличить дозу до 200 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней пациентам с нейтропенией или СПИДом из-за нарушения абсорбции у этих пациентов		
Онихомикозы (поражение ногтевых пластинок на пальцах ног как с поражением ногтей на руках, так и без него)	200 мг 1 раз в сутки	3 месяца
Оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 1-4 недели после окончания лечения инфекций кожи, вульвовагинальных и орофарингеальном кандидозе, и через 6-9 месяцев после завершения лечения инфекции ногтевых пластинок. Это связано с тем, что вывод итраконазола из тканей кожи, ногтей и слизистых оболочек происходит медленнее, чем из плазмы крови.		

Продолжительность лечения системных грибковых поражений нужно корректировать в зависимости от микологической и клинического ответа на терапию:

Системные микозы		
Показания	Дозировки	Примечания
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	
Криптококковым менингит	200 мг 2 раза в сутки	Поддерживающая терапия (см. Раздел «Особенности применения»).
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	
Поддерживающее лечение пациентов со СПИДом	200 мг 1 раз в сутки	См. примечание о нарушении абсорбции ниже.
Профилактика у пациентов с нейтропенией	200 мг 1 раз в сутки	См. примечание о нарушении абсорбции ниже.

(1) Продолжительность лечения следует корректировать в зависимости от клинического ответа. Нарушение абсорбции у пациентов со СПИДом и с нейтропенией может привести к низкой концентрации итраконазола в крови и снижению эффективности. В таких случаях рекомендуется мониторинг уровня итраконазола в крови и в случае необходимости увеличения дозы до 200 мг 2 раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста.

Применение итраконазола пациентам пожилого возраста не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

Пациенты с нарушениями функции почек.

Клинические данные применение пероральных форм итраконазола пациентам с нарушениями функции почек ограничены. Биодоступность препарата при пероральном применении может быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при применении этого лекарственного средства таким пациентам и рассмотреть вопрос о корректировке дозы.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Клинические данные применение пероральных форм итраконазола пациентам с нарушениями функции печени ограничены. Следует соблюдать осторожность при применении этого лекарственного средства таким пациентам (см. Раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети

Применение препарата детям не рекомендуется.

Передозировка

В общем побочные реакции, о которых сообщали в случае передозировки, имели схожий профиль с побочными реакциями, которые возникали при приеме итраконазола (см. Раздел «Побочные реакции»).

В случае передозировки следует принять поддерживающих мероприятий. Если это оправдано, можно назначить активированный уголь. Итраконазол нельзя вывести путем гемодиализа. Специфического антидота нет.

Побочные реакции

Инфекции и инвазии: синусит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

Со стороны лимфатической системы и крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, сывороточная болезнь, ангионевротический отек анафилактические, анафилктоидные и аллергические реакции.

Со стороны метаболизма: гипокалиемия, гипертриглицеридемия, гипокальциемия.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, парестезии, гипестезия, головная боль, головокружение, дисгевзия.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения (в том числе помутнение зрения и диплопия).

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: тинит, временная или стойкая потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны сердца: сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны органов дыхания: отек легких, одышка, ринит, синусит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, вздутие живота, метеоризм, диспепсия.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени, тяжелая гепатотоксичность (в т.ч. несколько случаев тяжелой острой печеночной недостаточности с летальным исходом) *, гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, острая печеночная недостаточность, гепатит, повышение уровня печеночных ферментов.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, светочувствительность, сыпь, крапивница, алопеция, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: поллакиурия, недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция.

Общие нарушения: отеки, пирексия.

Лабораторные исследования: повышение уровня КФК в крови.

* См. «Особенности применения».

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

СП-289 (А), РИИКУ Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, достать. Алвар (Раджастан), Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).