

## **Состав**

*действующее вещество:* itraconazole;

1 капсула содержит итраконазола 100 мг

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, полиэтиленгликоль 6000;

нейтральные микропеллеты: сахар сферический, крахмал кукурузный

желатиновая капсула: азорубин (E 122), патентованный синий V (E 131), титана диоксид (E 171), карамель (E 150), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы с крышечкой розового цвета и корпусом коричневого цвета, содержащие сферические микропеллеты от белого до почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ J02A C02.

## **Фармакодинамика**

Итраконазол - производное триазола, имеет широкий спектр действия.

Итраконазол угнетает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является важным компонентом клеточной мембраны грибка, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

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

Итраконазол подавляет рост широкого спектра грибов, патогенных для человека в концентрациях обычно  $\leq 1$  мкг / мл. Они включают: дерматофиты

(Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжи (Candida spp., Включая C. albicans, C. tropicalis, C. Parapsilosis и C. krusei, Cryptococcus neoformans, Malassezia spp, Trichosporon spp., Geotrichum spp.), Aspergillus spp., Histoplasma spp., включая H. capsulatum; Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Pseudallescheria boydii, Penicillium 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, является 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. Механизмы, уже описаны, включают чрезмерную экспрессию ERG11, кодирующей 14 $\alpha$ -деметилазы (фермент-мишень), точечные мутации в ERG11, приводящие к снижению аффинности 14 $\alpha$ -деметилазы к итраконазолу и / или избыточной экспрессии переносчика, что в результате повышает отток итраконазола с 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 итраконазол-резистентные штаммы Aspergillus fumigatus.

## **Фармакокинетика**

### *Общие фармакокинетические характеристики*

Пик концентрации в плазме крови после перорального применения итраконазола достигается в пределах от 2 до 5 часов. Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол аккумулируется 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 целом 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 неизмененного лекарственного средства после применения капсул внутрь достигаются в течение 2-5 часов. Биодоступность итраконазола составляет 55%. Максимальная биодоступность при приеме внутрь наблюдается при применении сразу после употребления высококалорийной пищи.

Абсорбция капсул итраконазола снижена у пациентов с пониженной кислотностью желудка, пациентов, принимающих препараты - супрессоры выделения желудочной кислоты (антагонисты H<sub>2</sub>-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 натощак у таких пациентов увеличивается, если капсулы Фунит® применяют с напитками с повышенной кислотностью (например, недиетических колорий). При применении разовой дозы 200 мг капсул Фунит® натощак с недиетических колорий после применения ранитидина, антагониста H<sub>2</sub>-рецепторов, абсорбция итраконазола сопоставима с таковой, наблюдаемой после применения капсул Фунит® отдельно.

Концентрация итраконазола после применения капсул ниже, чем после применения раствора орального в той же дозе (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Распределение*

Большая часть итраконазола связывается с белками плазмы крови (99,8%), в чем альбумин является главным связующим компонентом (99,6% для гидроксиметаболита). Также он 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. Концентрации в

спинно-мозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако была продемонстрирована эффективность против инфекций, которые локализуются в спинно-мозговой жидкости.

### *Метаболизм*

Итраконазол в значительной мере расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидроксиитраконазол, который 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.

### *Вывод*

Примерно 35% итраконазола выводится в виде неактивных метаболитов и около 54% - с калом в течение 1 недели после применения дозы раствора орального. Вывод итраконазола и активного метаболита гидрокси-итраконазола почками после внутривенного введения составляет менее 1% от дозы. Вывод неизмененной вещества с калом варьируется от 3 до 18%.

### Особые категории пациентов

#### *Печеночная недостаточность*

Итраконазол в основном метаболизируется в печени. Фармакокинетические исследования с применением однократной дозы 100 мг итраконазола (1 капсулы 100 мг) был проведен среди 6 здоровых и 12 больных циррозом пациентов. Не наблюдалось клинически значимой разницы  $AUC_{\infty}$  между этими двумя группами. У пациентов с циррозом наблюдалось клинически значимое уменьшение средней  $C_{max}$  (47%) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола ( $37 \pm 17$  против  $16 \pm 5$  часов).

Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола у пациентов с циррозом.

#### *Почечная недостаточность*

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

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

или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

## *Дети*

Данные по применению перорального итраконазола детям ограничены.

## **Показания**

- Вульвовагинальный 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 противогрибковое терапии 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 (включая криптококковым менингитом): лечение иммуноослабленных пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы;
  - поддерживающая терапия у пациентов со СПИДом с целью предотвращения рецидива имеющейся грибковой инфекции.

Фунит® также может назначаться для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия недостаточна.

## **Противопоказания**

Капсулы Фунит® противопоказаны пациентам с известной гиперчувствительностью к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Противопоказано одновременное применение лекарственного средства Фунит® 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, включая случаями 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 капсул Фунит® пациентам с желудочковой дисфункцией, такой как застойная сердечная недостаточность, или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни (см. Раздел «Особенности применения»).

Не следует применять капсулы Фунит® в период беременности, за исключением лечения состояний, угрожающих жизни матери (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Итраконазол в основном метаболизируется цитохромом CYP3A4. Другие препараты, которые метаболизируются этим путем или модифицируют активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Итраконазол в свою очередь также может влиять на фармакокинетику других субстанций. Итраконазол является мощным ингибитором CYP3A4 и P-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 снизить 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 H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонной помпы), влияют на абсорбцию итраконазола из капсул. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении нижеуказанных лекарственных средств и капсул итраконазола:

- при одновременном применении итраконазола и лекарственных средств, снижающих кислотность, капсулы Фунит® следует применять с напитками с повышенной кислотностью, такими как недиетическая кола;

- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например, гидроксид алюминия) следует применять не менее чем за 1 час до или через 2 часа после применения капсул Фунит®;
- следует контролировать уровень противогрибковой активности и в случае необходимости увеличивать дозу итраконазола.

Одновременное применение итраконазола с мощными индукторами фермента CYP3A4 приводит к снижению биодоступности итраконазола и гидроксид-итраконазола, 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, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом, за исключением тех случаев, когда возможная польза значительно преобладает над потенциальным риском. 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. К примеру:

- *антибактериальные*: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин;
- *противовирусные*: ритонавир-усиленный дарунавир, ритонавир-усиленный фосампренавир, 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 относительно признаков или 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 гидроксид-итраконазол 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 возникновению побочных реакций. Противопоказано назначение 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. У пациентов с циррозом печени или у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы фермента CYP3A4, отмена препарата должна быть постепенной. 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 рекомендуется в случае одновременного применения с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать относительно признаков или симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать



концентрацию итраконазола в плазме крови.

Примеры лекарств, концентрация которых увеличивается при одновременном применении с итраконазолом, приведены в таблице с соответствующими рекомендациями.

Класс лекарственных средств	Противопоказано	Не рекомендуется применять	С осторожностью
<i>Альфа-блокаторы</i>		тамсулозин	
<i>анальгезирующее</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	фентанил	Альфентанилом, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон
<i>антиаритмические</i>	Дизопирамид, дофетилида, дронедазон, хинидин		дигоксин
<i>антибактериальные</i>		рифабутин <sup>а</sup>	
<i>Антикоагулянты и антитромбоцитарные</i>		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
<i>противосудорожные</i>		карбамазепин <sup>а</sup>	
<i>противодиабетические</i>			Репаглинид, саксаглиптин
<i>Антигельминтные и противопротозойные</i>	галофантрин		празиквантел
<i>антигистаминные</i>	Астемизол, мизоластин, терфенадин		эбастин

<i>против мигрени</i>	Алкалоиды спорыньи, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилергоновин)		Элетриптан
<i>антинеопластические</i>	иринотекан	Дасатиниб, Нилотиниб, трабектедина	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниба, триметрексат, алкалоиды барвинка
<i>Антипсихотические, анксиолитические и снотворно-седативные</i>	Луразидон, мидазолам (для перорального применения), пимозид, сертиндол, триазолам		Альпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам (для внутривенного введения), пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
<i>противовирусные</i>			Маравирок, индинавир <sup>b</sup> , ритонавир <sup>b</sup> , саквинавир
<i>Бета-блокаторы</i>			надолол
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридина, включая верапамил

<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему</i>	Ивабрадин, ранолазин	алискирен	
<i>диуретики</i>	эплеренон		
<i>Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт</i>	цизаприд		Апрепитант, домперидон
<i>Иммуносупрессоры</i>		эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказона, метилпреднизолон, рапамицин (известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус
<i>Средства, регулирующие уровень липидов</i>	Ловастатин, симвастатин		аторвастатин
<i>Средства, влияющие на дыхательную систему</i>		сальметерол	
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты</i>			Ребоксетин
<i>Средства, влияющие на мочевыводящую систему</i>		варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, тольтеродин

<i>Другие</i>	Колхицин у пациентов с нарушениями функции почек и печени	колхицин	Алитретиноин (для перорального применения), цинакальцета, мозаваптан, толваптан
---------------	---	----------	---

а См. «Лекарственные средства, снижающие концентрацию итраконазола в плазме крови».

б 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 применять с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом и контролировать терапевтическую или побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

#### *Дети*

Исследования по лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых добровольцев.

### **Особенности применения**

#### *Перекрестная гиперчувствительность*

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

#### *Влияние на сердце*

В исследованиях препарата итраконазола для внутривенного введения с участием здоровых добровольцев 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, сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с применением капсул итраконазола. Среди спонтанных сообщений частота возникновения застойной сердечной недостаточности была выше при общей суточной дозе 400 мг в сутки, чем среди сообщений с меньшей суточной дозой, следовательно, риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с имеющейся застойной сердечной недостаточностью или в анамнезе, за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения польза / риск следует учитывать такие факторы как тяжесть показания, режим дозирования и продолжительность лечения (общая суточная доза) и 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, такие как обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов следует проинформировать о признаках и 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 Фунит® 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 капсул Фунит® очень редко встречались случаи тяжелой гепатотоксичности, включая случаями острой печеночной недостаточности 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 Фунит®. Пациентов следует предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае проявления признаков или 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. Пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, активным заболеванием печени или с проявлениями гепатотоксичности от других препаратов лечения начинать

только при условии, что ожидаемый результат превышает риск повреждения печени. В таких случаях необходим мониторинг печеночных ферментов.

### *Снижение кислотности желудка*

При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола из капсул Фунит® ухудшается. Пациенты, одновременно с лекарственным средством Фунит® применяют препараты для снижения кислотности (такие как алюминия гидроксид), должны соблюдать минимум

2-часового перерыва между приемами этих лекарственных средств. Пациентам с ахлоргидрией, например больным СПИДом или тем, которые принимают H<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать капсулы Фунит® с напитками типа кола.

### *Пациенты пожилого возраста*

Клинические данные по применению капсул Фунит® пациентам пожилого возраста ограничены. Капсулы Фунит® 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 препаратом Фунит®, 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 капсул Фунит® может быть снижена.

### *Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающих жизни*

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

### *Пациенты, больные СПИДом*

У 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 капсул Фунит®, следует прекратить.

### *Расстройства углеводного обмена*

Пациентам с редкими наследственными болезнями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахароз-изомальтазной недостаточностью не применять этот препарат.

### *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 капсулами Фунит®.

### *Потенциал взаимодействия*

Фунит® может клинически значимо взаимодействовать с другими лекарственными средствами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Итраконазол следует применять не ранее, чем через две недели после завершения лечения



индукторами СУРЗА4 (рифампицин, рифабутин, фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, экстрактом зверобоя (*Hypericum perforatum*)). Применение итраконазола одновременно с этими лекарствами может привести к недостаточной терапевтической концентрации итраконазола в плазме крови и соответственно, к неэффективности лечения.

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

Исследований по влиянию на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось. 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 и работы с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Фунит® не следует назначать беременным, кроме случаев системных лейкозов, которые угрожают жизни, когда потенциальная польза для матери превышает риск отрицательного влияния на плод (см. Раздел «Противопоказания»).

В исследованиях на животных итраконазол обнаружил репродуктивной токсичности.

Данные по применению препарата Фунит® в период беременности ограничены. В течение постмаркетингового периода сообщалось о случаях аномалий развития. Эти случаи включали пороки развития скелета, мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также хромосомные аномалии и множественные пороки развития. Причинная связь с капсулами Фунит® не установлена.

Эпидемиологические данные по влиянию препарата Фунит® 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 капсулы Фунит®, следует применять надежные средства контрацепции на протяжении всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.

### *Период кормления грудью*

Очень незначительные количества итраконазола проникают в грудное молоко. Поэтому в период кормления грудью необходимо сопоставить возможный риск для ребенка с ожидаемой пользой от лечения Фунит® для матери. В сомнительных случаях женщине следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

Капсулы Фунит® применять внутрь сразу после еды для обеспечения максимальной абсорбции. Капсулы следует глотать целиком.

Схемы лечения взрослых для каждого показания следующие:

Показания	доза	продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки	1 день
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Паховый дерматомикоз, 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 у пациентов 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 орофарингеальных кандидозов, 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 следует корректировать в зависимости от микологической и клинического ответа на терапию.

Системные микозы		
Показания	Дозировка	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	
криптококковый 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 необходимости увеличения дозы до 200 мг 2 раза в сутки.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Применение лекарственного средства Фунит® пациентам пожилого возраста не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Биодоступность препарата при пероральном применении может быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью, следует рассмотреть вопрос о корректировке дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Итраконазол в основном метаболизируется в печени. Конечный период полувыведения итраконазола у пациентов с циррозом печени несколько удлиненный. Биодоступность при пероральном применении у пациентов с циррозом несколько уменьшена. Следует рассмотреть вопрос о корректировке дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Применение лекарственного средства Фунит® детям не рекомендуется.

### **Передозировка**

Сообщений о случаях передозировки нет.

Если случилось случайная передозировка, следует принять поддерживающих мероприятий. В течение первого часа после приема внутрь следует промыть желудок. Если это оправдано, можно назначить активированный уголь. Итраконазол нельзя вывести путем гемодиализа. Специфического антидота нет.

### **Побочные реакции**

Внутри каждого класса частоты побочных реакций указанные в порядке уменьшения серьезности. Частота определяется как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто

( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $\geq 1/10\ 000$ ), неизвестно (не может быть установлено из имеющихся данных).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко - лейкопения  
неизвестно - нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность; неизвестно - анафилактические, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, сывороточная болезнь.

*Со стороны метаболизма:* неизвестно - гипокалиемия, гипертриглицеридемия.

*Со стороны нервной системы:* нечасто - головная боль, головокружение, парестезии; редко - гипестезия; неизвестно - периферическая нейропатия.

*Со стороны органа зрения:* редко - нарушение зрения; неизвестно - помутнение зрения, диплопия.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* редко - тинит;  
неизвестно - временная или стойкая потеря слуха.

*Со стороны сердца:* неизвестно - застойная сердечная недостаточность.

*Со стороны дыхательной системы:* редко - диспноэ неизвестно - отек легких.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - боль в животе, тошнота нечасто - рвота, диарея, запор, диспепсия, дисгевзия, метеоризм редко - панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы; редко - повышение уровня печеночных ферментов неизвестно - острая печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность.

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

*Со стороны костно-мышечной системы:* неизвестно - миалгия, артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - поллакиурия; неизвестно - недержание мочи.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто - нарушения менструального цикла; неизвестно - эректильная дисфункция.

*Общие нарушения:* нечасто - отеки редко - пирексия.

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

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 4 капсулы в блистере. По 1 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Нобель ИЛАЧ САНА ВЕ ТИДЖАРЕТ А.Ш.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акякоджа, № 299, 81 100 м. Стамбул, Турция.

### **Источник инструкции**

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