Состав

действующее вещество: итраконазол;

1 капсула содержит итраконазол, пеллеты в пересчете на итраконазол 100 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 5)), сахароза; состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), азорубин (Е 122), индиго (Е 132).

Лекарственная форма

Капсулы.
Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы № 0 или № 1.

Корпус капсулы розового цвета, крышечка - голубого цвета. Содержимое капсулы - гранулы от белого до кремового цвета, сферической формы.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для системного применения.
Производные триазола. Итраконазол. 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 гриба, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект. Относительно итраконазола, предельные значения были установлены только для Candida spp. при поверхностных микотичних инфекциях (CLSI M27-A2, предельные значения не были установлены по методологии EUCAST). Предельные значения CLSI следующие: чувствительные ≤ 0,125; чувствительны дозозависимы 0,25-0,5 и 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. 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; Coccidiodes immitis; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei 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 азолов развивается медленно и обычно является результатом нескольких генетических мутаций. Механизмы, уже описаны, включают чрезмерную экспрессию ERG11, кодирующий 14α-деметилазы (фермент-мишень), точечные мутации в ERG11, приводящие к снижению аффинности 14α-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 азолов. 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 сразу после употребления высококалорийной пищи.

Абсорбция капсул итраконазола снижена у пациентов с пониженной кислотностью желудка, пациентов, принимающих препараты-супрессоры выделение желудочной кислоты (антагонисты Н2-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 взаимодействий»). Абсорбция итраконазола натощак у таких пациентов увеличивается, если капсулы итраконазола применять с напитками с повышенной кислотностью (например, недиетических колой). При применении разовой дозы 200 мг капсул итраконазола натощак с недиетических колой после применения ранитидина, антагониста Н2
рецепторов, абсорбция итраконазола была сопоставимой в такой, которая наблюдалась после применения капсул итраконазола 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 (99,8%), альбумин является главным связующим компонентом (99,6% для гидроксиметаболита). Также он обладает высокой сродство 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 широкое распределение в тканях: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах были в 2-3 раза выше концентрации в плазме. 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. Согласно исследованиям in vitro, CYP3A4 - главный фермент, вовлеченный в процесс метаболизма итраконазола. Главным метаболитом является гидрокси, который имеет

сравнимую с итраконазолом противогрибковым действием in vitro. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме крови в 2 раза выше, чем концентрации 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 гидроксиитраконазола 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 капсула 100 мг) было проведено с участием 6 здоровых и 12 больных циррозом пациентов. Было обнаружено статистически важное уменьшение среднего значения Cmax (47%) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола (37 ± 17 против 16 ± 5 часов) у пациентов с циррозом по сравнению со здоровыми добровольцами. 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 пациентам с нарушениями функции почек ограничены. Фармакокинетические исследования с применением разовой дозы 200 мг итраконазола (4 капсулы по 50 мг) было проведено в 3 группах пациентов с нарушениями функции почек (уремия: n = 7, гемодиализ: n = 7, длительный амбулаторный перитонеальный диализ: n = 5). У пациентов с уремией со средним значением клиренса креатинина 13 мл / мин × 1,73 м2 концентрация на основе AUC была несколько пониженной по сравнению с параметрами здоровых пациентов. Данное исследование не показало каких-либо важного влияния гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (Tmax, Cmax, AUC0-8h). Плазменные концентрации против временных профилей показали существенную межсубъектных вариабельность во всех 3 группах.

После однократного введения средние значения конечного периода полувыведения у пациентов с легкими (CrCl 50-79 мл / мин), умеренным (CrCl 20-49 мл / мин) и тяжелыми (CrCl ˂ 20 мл / мин) нарушениями функции почек были подобны таковым у здоровых добровольцев (диапазон значений 42-49 часов против 48 часов у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых добровольцев соответственно). Общие концентрации итраконазола на основе

AUC были снижены у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (на 30% и 40% соответственно), по сравнению со здоровыми добровольцами. Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола пациентам с нарушениями функций почек. Диализ не влияет на полувыведения или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

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 капсул итраконазола, раствора орального и раствора для внутривенного введения. Индивидуальные дозы с применением капсул и раствора орального варьировали от 1,5 до 12,5 мг / кг / сут, режим дозирования 1 или 2 раза в сутки. Внутривенно вводили разовую дозу 2,5 мг / кг в виде инфузии или 2,5 мг / кг в виде инфузий 1 или 2 раза в сутки. Не было выявлено значительной зависимости AUC итраконазола, общего клиренса от возраста, однако был замечен слабая связь между возрастом, объемом распределения, Cmax и конечным выводом. Воображаемый клиренс и объем распределения были зависимыми от массы тела.

Показания

- Вульвовагинальный кандидоз;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы, вызванные чувствительными к итраконазола 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 имуноослаблених пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы (ЦНС);
    - поддерживающая терапия у пациентов, больных СПИДом, с целью предотвращения рецидива имеющейся грибковой инфекции.

Итракон® можно назначать для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия недостаточна.

Противопоказания

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

Противопоказано одновременное применение Итракону® 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 тахиаритмий, 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 Итракон® 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 Итракон® 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 капсулами Итракон®, а также до конца менструального цикла после окончания
лечения.

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 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 капсул итраконазола:

- при одновременном применении итраконазола и лекарственных средств, снижающих кислотность, капсулы Итракон® следует применять с напитками с повышенной кислотностью, такими как недиетических цепи;
- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например, гидроксид алюминия) следует применять не менее чем за 1 час до или через 2 часа после применения капсул Итракон®;
- 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 гидроксиитраконазола, следствием чего является значительное
уменьшение эффективности лечения. Данные лекарственные средства включают:

- *антибактериальные:* изониазид, рифабутин (также см. раздел «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), рифампицин;
- *противосудорожные*: карбамазепин (также см. раздел «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 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

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 гидрокси могут подавлять метаболизм препаратов, метаболизирующихся ферментом CYP3A4 и транспортировки лекарств P-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 удлинение терапевтического эффекта и возникновения побочных реакций.

Противопоказано одновременное назначение итраконазола и лекарств, которые метаболизируются CYP3A4 и удлиняют интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахиаритмий, 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 CYP3A4, 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 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 симптомов
увеличение или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Примеры лекарственных средств, концентрация которых увеличивается при одновременном применении с итраконазолом, приведены в таблице с

соответствующими рекомендациями.

Таблица 1.

Класс лекарственных средств	Протипоказано	Не рекомендовано	Применять с острожностью
Альфа-блокаторы		Тамсулозин	
Аналгетические	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Альфентанил, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон
Антиаритмические	Дизопирамид, дофетилида, дронедарон, хинидин		Дигоксин
Антибактериальные		Рифабутин[a]	
Антикоагулянты и антитромбоцитарни		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудомные		Карбамазепин[a]	
Противодиабетические			Репаглинид, саксаглиптин
Антигельминтные тапротипротозойные	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин

Против мигрени	Алкалоиды рожков, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилергоновин)		Элетриптан
Антинеопластические	Иринотекан	Дасатиниб, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниба, триметрексат, алкалоиды барвинка
Антипсихотические, анксиолитические и снотворное-седативные	Луразидон, мидазолам (для перорального применения), пимозид		Альпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам (для внутривенного введения), пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Противирусные			Маравирок, индинавир[b], ритонавир[b], саквинавир
Бета-блокаторы			Надолол
Блокаторы кальциевых каналов	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридина, в т.ч. верапамил

Засобы, влияющие на сердечно сосудистую систему	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Засобы, влияющие на желудочно-кишечный тракт	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
Иммуносупрессоры		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказона, метилпреднизолон, рапамицин (известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус
Средства, регулирующии уровень липидов	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Средства, влияющие на дыхательную систему		Сальметерол	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты			Ребоксетин

Средства, которые влияют на мочевыводящую систему		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Другие	Колхицин пациентам с нарушениями функции почек и печени	Колхіцин	Алитретиноин (для перорального применения), цинакальцета, мозаваптан, толваптан

a - Також 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 добровольцев.

Особенности применения

Перекрестная гиперчувствительность. Нет данных о перекрестной чувствительности между итраконазолом и другими азоловыми противогрибковыми средствами. Следует соблюдать осторожность при назначении капсул

Итракон® пациентам с гиперчувствительностью к другим азолов.

Влияние на сердце. В исследованиях итраконазола для внутривенного введения с участием здоровых добровольцев наблюдалось транзиторное асимптоматическое уменьшение фракции выброса левого желудочка; она восстанавливалась перед последующей инфузией. Клиническая значимость этих данных для пероральных форм не выяснена. Известно, что итраконазол оказывает 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, чем при применении 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 fнамнези, 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, длительность 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 Итракон® 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 итраконазола очень редко сообщали о случаях 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 Итракон®. Пациентов следует предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае проявления симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, 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. Рекомендуемый 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, больных циррозом, которым применяли одноразовые дозы капсул итраконазола. Пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, активным заболеванием печени или с проявлениями гепатотоксичности результате применения других препаратов лечение следует 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 из капсул ухудшается. Пациентам с пониженной кислотностью желудка, вызванной болезнью (Например ахлоргидрией) или одновременным применением других препаратов (например, для снижения кислотности), рекомендуется принимать капсулы Итракон® с напитками с повышенной кислотностью (например, с недиетических колой) (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 капсул итраконазола пациентам пожилого возраста ограничены. Капсулы Итракон® следует применять у пациентов пожилого возраста, если только польза от применения превышает потенциальный риск.

Нарушение функции печени. Данные по применению внутрь итраконазола пациентам с нарушением функции печени ограничены. 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 эти 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 необротною.

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

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающих жизни.

Через фармакокинетические свойства (см. Раздел «Фармакокинетика») капсулы Итракон® 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 неменингеальний), и в которых существует угроза рецидива, врач должен оценить необходимость поддерживающего лечения.

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

Расстройства углеводного обмена. Лекарственное средство содержит сахарозу. В случае установленной непереносимости некоторых сахаров следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или цукразо-изомальтазною недостаточностью не должны 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 итраконазола. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения капсулами Итракон®.

Взаимозаменяемость. Не рекомендуется взаимно заменять лекарственные средства итраконазол, капсулы, и итраконазол, раствор оральный, поскольку при пероральном применении одинаковых доз биодоступность раствора орального выше.

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 внезапного летального исхода. 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».

Лекарственное средство содержит краситель азорубин, который может вызывать аллергические реакции.

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 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 и работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность
Итракон® не следует назначать беременным, кроме случаев системных микозов, которые угрожают жизни, когда потенциальная польза для беременной превышает риск отрицательного влияния на плод (См. Раздел «Противопоказания»).

В исследованиях на животных итраконазол обнаружил репродуктивной токсичности. Данные по применению итраконазола в период беременности ограничены. В течение постмаркетингового периода сообщали о случаях аномалий развития, такие как нарушения развития скелета, мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также хромосомные аномалии и множественные пороки развития. Причинная связь с капсулами итраконазола 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 таковыми у женщин, которые 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

Очень незначительные количества итраконазола проникают в грудное молоко. Поэтому в период кормления грудью необходимо сопоставить возможный риск

для ребенка с ожидаемой пользой от лечения препаратом Итракон® для матери. В сомнительных случаях женщине следует прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

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

Схемы лечения взрослых для каждого показания:

Таблица 2.

Показания	Доза	Продолжительность	Примечания
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки 1 день	1 день	
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней	
Паховый дерматомикоз, дерматофития туловища	100 мг 1 раз в сутки 200 мг 1 раз в сутки	15 дней 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 через нарушение абсорбции препарата в 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:

Таблица 3.

Системные микозы		
Показания	Дозирование[1]	Примечания
Аспергиллез	1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки при инвазивном или диссеминированном заболевании
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки при инвазивном или диссеминированном заболевании
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 лечения пациентов с 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 снижение 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 Итракону® 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 «Фармакокинетика»).

Дети

Применение Итракону® детям не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

Передозировка

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями при применении капсул итраконазола, о которых сообщали в ходе клинических исследований и в спонтанных сообщениях, были головная боль, боль в животе и тошнота. Наиболее серьезными побочными реакциями были серьезные аллергические реакции, сердечная недостаточность / застойная сердечная недостаточность / отек легких, панкреатит, тяжелая гепатотоксичность (включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом) и тяжелые реакции со стороны кожи. Частота побочных реакции и другие побочные реакции приведены ниже.

О побочных реакциях, приведенные ниже, сообщали в ходе открытых и двойных слепых клинических испытаний в 8499 пациентов, получавших итраконазол в капсулах для лечения дерматомикозов или онихомикозов, и из спонтанных сообщений.

Побочные реакции, приведенные ниже, сгруппированы по системам органов, внутри каждой группы по системам органов указаны по частоте. Частота определяется как очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000) очень редко (˂ 1/10000).

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

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - лейкопения.

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

Со стороны метаболизма: редко - гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; редко - парестезии, гипестезия, дисгевзия.

Со стороны органа зрения: редко - нарушение зрения (в т.ч. диплопия и помутнение зрения).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: р*едко - временная или стойкая потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны сердца: частота неизвестна - застойная сердечная недостаточность *.

Со стороны дыхательной системы: редко -диспное.

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

Со стороны пищеварительной системы: редко - нарушение функции печени; редко - тяжелая гепатотоксичность (в т.ч. несколько случаев тяжелой острой печеночной недостаточности с летальным исходом) *, гипербилирубинемия.

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

светочувствительность.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - поллакиурия.

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

Общие нарушения: нечасто - отеки.

Лабораторные исследования: редко - повышение уровня КФК в крови. * См. «Особенности применения».

Описание отдельных побочных реакций

Ниже приведены побочные реакции, ассоциированные с применением итраконазола, о которых сообщали в ходе клинических исследований итраконазола, раствора орального и раствора для внутривенного применения, за исключением воспаления в месте инъекции, поскольку эта побочная реакция является специфической только для приготовления раствора для внутривенного введения.

Со стороны крови и лимфатической системы: гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции.

Со стороны метаболизма: гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Со стороны психики: спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия *, головокружение, сонливость, тремор.

Со стороны сердца: сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия.

Со стороны сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: отек легких, дисфония, кашель.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные расстройства.

Со стороны пищеварительной системы: печеночная недостаточность *, гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритематозные высыпания, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, недержание мочи.

Общие нарушения и реакции в месте введения: генерализованный отек, отек лица, боль в грудной клетке, лихорадка, боль, усталость, озноб.

Лабораторные исследования: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня лактатдегидрогиназы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов, отклонения в результатах анализа мочи.

Дети

Безопасность применения капсул итраконазола исследовали с участием 165 педиатрических пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, которые принимали участие в 14 клинических исследованиях (4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, 9 открытых исследований; 1 исследование с открытой фазой, по которой следовала двойная слепая фаза) . Эти пациенты получили менее 1 дозу капсул итраконазола для лечения грибковых инфекций, были собраны данные по безопасности.

На основе сводных данных по безопасности, полученных в этих клинических исследованиях, побочными реакциями, о которых часто сообщали, у детей были: головная боль (3,0%), рвота (3,0%), боль в животе (2,4%), диарея (2,4%), нарушение функций печени (1,2%), артериальная гипотензия (1,2%), тошнота (1,2%) и крапивница (1,2%). В общем профиль побочных реакций схожим с таковым у взрослых, однако частота их возникновения выше у детей.

Срок годности

3 года.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 6 капсул в блистере, по 1 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.