

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІТРАКОН®
(ITRACON)

Склад:

діюча речовина: ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазол, пелети в перерахуванні на ітраконазол 100 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза (Е 5)), цукроза;

склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), азорубін (Е 122), індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 0 або № 1. Корпус капсули рожевого кольору, кришечка – блакитного кольору. Вміст капсули – гранули від майже білого до кремового кольору, сферичної форми.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні триазолу. Ітраконазол. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибів. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани гриба, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

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

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибів, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* та інші різновиди дріжджів та грибів.

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

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

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Механізми, що вже описані, включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме – видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомляли про ітраконазол-резистентні штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики. Пік концентрації у плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій, як правило, досягається впродовж 15 днів зі значеннями C_{max} 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу загалом варіює від 16 до 28 годин після однократної дози та збільшується до 34–42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові впродовж 7–14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Середній плазмовий кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл/хв. Завдяки насичуваному печінковому метаболізму при вищих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

Абсорбція. Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються впродовж 2–5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається одразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, пацієнтів, які застосовують препарати-супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули ітраконазолу застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул ітраконазолу натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2 -рецепторів, абсорбція ітраконазолу була співставною до такої, що спостерігалася після застосування капсул ітраконазолу окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування капсул є нижчою, ніж після застосування розчину орального у тій самій дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Розподіл. Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8 %), альбумін є головним зв'язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його широкий розподіл у тканинах: концентрації у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2–3 рази вищі за концентрації у плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрації у спинномозковій рідині значно нижчі, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

Біотрансформація. Ітраконазол значною мірою розщеплюється у печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу. Головним метаболітом є гідроксіітраконазол, який має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксіітраконазолу у плазмі крові приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Виведення. Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом упродовж 1 тижня після застосування дози розчину орального. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксіітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % від дози. Виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність. Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсула 100 мг) було проведено з участю 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлене статистично важливе зменшення середнього значення C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37 ± 17 проти 16 ± 5 годин) у пацієнтів із цирозом порівняно зі здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу на основі AUC були співставними у обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом.

Ниркова недостатність. Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведено у 3 групах пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія: $n=7$, гемодіаліз: $n=7$, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: $n=5$). У пацієнтів із уремією з середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо зниженою порівняно з параметрами здорових пацієнтів. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації проти часових профілів показали суттєву міжсуб'єкту варіабельність у всіх 3 групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середні значення кінцевого періоду напіввиведення у пацієнтів з легкими (CrCl 50–79 мл/хв), помірними (CrCl 20–49 мл/хв) та тяжкими (CrCl < 20 мл/хв) порушеннями функцій нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42–49 годин проти 48 годин у пацієнтів із порушеннями функцій нирок та здорових добровольців відповідно). Загальні концентрації ітраконазолу на основі AUC були знижені у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок (на 30 % та 40 % відповідно), порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок. Діаліз не має впливу на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксіітраконазолу.

Діти. Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводили з застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози з застосуванням капсул та розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг/кг у вигляді інфузії або 2,5 мг/кг у вигляді інфузій 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу, загального кліренсу від віку, проте був помічений слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням. Уявний кліренс та об'єм розподілу були залежними від маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;
- висівкоподібний лишай;
- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;
- орофарингеальний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;
- гістоплазмоз;

- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату):
 - аспергільоз та кандидоз;
 - криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи (ЦНС);
 - підтримувальна терапія у пацієнтів, хворих на СНІД, з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Ітракон[®] також можна призначати для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Капсули Ітракон[®] протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Протипоказане одночасне застосування Ітракону[®] та субстратів СYP3A4. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, включно з випадками тріпотіння–мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби зазначені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Протипоказано застосування капсул Ітракон[®] пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. розділ «Особливості застосування»). Не слід застосовувати капсули Ітракон[®] у період вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування капсулами Ітракон[®], а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом СYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність СYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором СYP3A4 та Р-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, капсули Ітракон[®] слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад, алюмінію гідроксид) слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування капсул Ітракон[®];

- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксиітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також див. підрозділ «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також див. підрозділ «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- протівірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: цiproфлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно розвитку симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі крові. Таке підвищення плазмових концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказано одночасне призначення ітраконазолу та ліків, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння–мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові впродовж від 7 до 14 днів залежно від дози та тривалості лікування. Пацієнтам із цирозом печінки або пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відмінити препарат слід поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповано у такі категорії:

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу у плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендований у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями.

Таблиця 1.

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетичні</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		Рифабутин ^a	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		Карбамазепін ^a	
<i>Протидіабетичні</i>			Репаглінід, саксагліптин
<i>Антигельмінтні та протипротозойні</i>	Галофантрин		Празиквантел
<i>Антигістамінні</i>	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
<i>Проти мігрені</i>	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
<i>Антинеопластичні</i>	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
<i>Антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні</i>	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, триаололам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
<i>Противірусні</i>			Маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
<i>Бета-блокатори</i>			Надолол
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нісолдипін		Інші дигідропіридини, у т.ч. верапаміл
<i>Засоби, що впливають на серцево-судинну</i>	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	

<i>систему</i>			
<i>Діуретики</i>	Еплеренон		
<i>Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт</i>	Цизаприд		Апрепітант, домперидон
<i>Імуносупресори</i>		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
<i>Засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		Сальметерол	
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти</i>			Ребоксетин
<i>Засоби, які впливають на сечовидільну систему</i>		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
<i>Інші</i>	Колхіцин пацієнтам з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол

Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід призначати з обережністю при одночасному застосуванні ітраконазолу та контролювати терапевтичну і побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих добровольців.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість. Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні капсул Ітракон® пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце. У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення з участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду

лівого шлуночка; вона відновлювалася перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної з його застосуванням. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

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

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

Вплив на печінку. При застосуванні капсул ітраконазолу дуже рідко повідомляли про випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітракон®. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. У разі наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування слід розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки.

Зниження кислотності шлунка. При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунка, спричиненою хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати капсули Ітракон® з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад з недієтичною колою) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та

збільшити дозу ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку. Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Ітракон[®] слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки. Дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам із порушенням функції печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок. Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам із порушенням функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів із нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку слід розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху. Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необротною.

Пацієнти з імунною недостатністю. У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу з капсул Ітракон[®] може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю. Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Ітракон[®] не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

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

Нейропатія. При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу, слід припинити прийом препарату.

Розлади вуглеводного обміну. Лікарський засіб містить цукрозу. У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи цукразо-ізомальтазною недостатністю не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність. Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів *Candida*, які спричиняють захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами Ітракон[®].

Взаємозамінність. Не рекомендується взаємно замінювати лікарські засоби ітраконазол, капсули, та ітраконазол, розчин оральний, оскільки при пероральному застосуванні однакових доз біодоступність розчину орального є вищою.

Потенціал взаємодії. Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказані, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Лікарський засіб містить барвник азорубін, який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ітракон[®] не слід призначати вагітним, окрім випадків системних мікозів, які загрожують

життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності обмежені. Упродовж постмаркетингового періоду повідомляли про випадки аномалій розвитку, такі як порушення розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із капсулами ітраконазолу не був встановлений. Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу у I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короточасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з такими у жінок, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку, які приймають ітраконазол, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

Період годування груддю

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули Ітракон® застосовувати перорально одразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули слід ковтати цілими.

Схеми лікування дорослих для кожного показання:

Таблиця 2.

Показання для застосування	Доза	Тривалість	Примітки
• Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу	1 день	
• Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів	
• Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба	100 мг 1 раз на добу	15 днів	
	200 мг 1 раз на добу	7 днів	
• Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг 1 раз на добу	30 днів	
• Орофарингеальні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів	Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів пацієнтам із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів.

• Оніхомікози (ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього)	200 мг 1 раз на добу	3 місяці	
---	----------------------	----------	--

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 1–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних та орофарингеальних кандидозів, та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов'язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень потрібно коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію:

Таблиця 3.

Системні мікози		
Показання для застосування	Дозування ¹	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	Підтримувальна терапія (див. розділ «Особливості застосування»).
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	
Підтримувальне лікування пацієнтів зі СНІДом	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.
Профілактика у пацієнтів із нейтропенією	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.

¹ Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів із СНІДом та з нейтропенією може призвести до низької концентрації ітраконазолу в крові та зниження ефективності. У таких випадках рекомендується моніторинг рівня ітраконазолу в крові та у разі необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

Застосування Ітракону® пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій нирок обмежені. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Застосування Ітракону® дітям не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Загалом побічні реакції, про які повідомлялося у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні капсул ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були серйозні алергічні реакції, серцева недостатність/застійна серцева недостатність/набряк легенів, панкреатит, тяжка гепатотоксичність (включаючи декілька випадків гострої печінкової недостатності з летальним наслідком) та тяжкі реакції з боку шкіри. Частота побічних реакцій та інші побічні реакції наведені нижче.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомляли у ході відкритих та подвійних сліпих клінічних випробувань у 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол у капсулах для лікування дерматомікозів або оніхомікозів, та зі спонтанних повідомлень.

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії: нечасто – синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість*; рідко – сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; рідко – парестезія, гіпестезія, дистевзія.

З боку органів зору: рідко – порушення зору (у т.ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: рідко – тимчасова або стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця: частота невідома – застійна серцева недостатність*.

З боку дихальної системи: рідко – диспное.

З боку травної системи: часто – біль у животі, нудота; нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм; рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – порушення функцій печінки; рідко – тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – кропив'янка, висипання, свербіж; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

З боку сечовидільної системи: рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – розлади менструального циклу; частота невідома – еректильна дисфункція.

Загальні розлади: нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження: рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

Нижче наведено побічні реакції, асоційовані із застосуванням ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного застосування, за винятком запалення у місці ін'єкції, оскільки ця побічна реакція є специфічною лише для розчину для внутрішньовенного введення.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: периферична нейропатія*, запаморочення, сонливість, тремор.

З боку серця: серцева недостатність, недостатність лівого шлуночка, тахікардія.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: набряк легенів, дисфонія, кашель.

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність*, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритематозні висипання, гіпергідроз.

З боку м'язово-скелетної системи: міалгія, артралгія.

З боку сечовидільної системи: порушення функцій нирок, нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення: генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудній клітці, гарячка, біль, втомленість, озноб.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення в результатах аналізу сечі.

Діти.

Безпека застосування капсул ітраконазолу досліджували з участю 165 педіатричних пацієнтів віком від 1 до 17 років, які брали участь у 14 клінічних дослідженнях (4 подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження; 9 відкритих досліджень; 1 дослідження з відкритою фазою, за якою слідувала подвійна сліпа фаза). Ці пацієнти отримали щонайменше 1 дозу капсул ітраконазолу для лікування грибкових інфекцій, були зібрані дані з безпеки.

На основі зведених даних з безпеки, отриманих у цих клінічних дослідженнях, побічними реакціями, про які часто повідомляли, у дітей були: головний біль (3,0 %), блювання (3,0 %), біль у животі (2,4 %), діарея (2,4 %), порушення функцій печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив'янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій є схожим з таким у дорослих, проте частота їх виникнення є вищою у дітей.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці.

По 4 або по 6 капсул у блістері; по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 23.01.2020.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ИТРАКОН
(ITRACON)

Состав:

действующее вещество: итраконазол;

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

вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 5)), сахараза; состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), азорубин (Е 122), индигокармин (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 почти белого до кремового цвета, сферической формы.

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола. Итраконазол. Код АТХ J02A C02.

Фармакологические свойства.

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, граничные значения были установлены только для *Candida spp.* при поверхностных микотических инфекциях (CLSI M27-A2, граничные значения не были установлены по методологии EUCAST). Граничные значения CLSI следующие: чувствительные $\leq 0,125$; чувствительные дозозависимые 0,25–0,5 и резистентные ≥ 1 мкг/мл. Граничные значения не были установлены для мицелиальных грибов.

Исследования *in vitro* показали, что итраконазол угнетает 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*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* и другие разновидности дрожжей и грибов.

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

Главными типами грибов, которые не угнетаются 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. Механизмы, которые уже описаны, включают чрезмерную экспрессию ERG11, который кодирует 14 α -деметилазу (фермент-мишень), точечные мутации в ERG11, которые приводят к снижению афинности 14 α -деметилазы к итраконазолу и/или чрезмерной экспрессии переносчика, что в результате повышает отток итраконазола из грибковых клеток (а именно – удаление итраконазола из 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. Сообщали об итраконазол-резистентных штаммах *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 равновесных концентраций, как правило, достигается в течение 15 дней со значениями C_{max} 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 в общем варьирует от 16 до 28 часов после однократной дозы и увеличивается до 34–42 часов после применения нескольких доз. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, который практически не выявляется в плазме крови на протяжении 7–14 дней, в зависимости от дозы и длительности лечения. Средний плазменный клиренс итраконазола после внутривенного применения составляет 278 мл/мин. Благодаря насыщенному печеночному метаболизму при более высоких дозах клиренс итраконазола снижается.

Абсорбция. Итраконазол быстро всасывается после перорального применения. Максимальные плазменные концентрации неизмененного лекарственного средства после применения капсул перорально достигаются в течение 2–5 часов. Абсолютная биодоступность итраконазола составляет 55 %. Максимальная биодоступность при применении внутрь наблюдается сразу после приема высококалорийной пищи.

Абсорбция капсул итраконазола снижена у пациентов со сниженной кислотностью желудка, пациентов, которые применяют препараты-супрессоры выделения 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 взаимодействий»). Абсорбция итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается, если капсулы итраконазола применять с напитками с повышенной кислотностью (например, недиетической колой). При применении разовой дозы 200 мг капсул итраконазола натошак с недиетической колой после применения ранитидина, антагониста H₂-рецепторов, абсорбция итраконазола была сопоставима с таковой, 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 связывающим компонентом (99,6 % для гидроксиметаболита). Также он имеет высокую афинность к жирам. Только 0,2 % итраконазола в крови остается в виде несвязанного вещества. Предполагаемый 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 чем концентрации в плазме. Накопление итраконазола в кератиновых тканях, особенно в коже, в 4 раза превышало таковое в плазме крови. Концентрации в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако была продемонстрирована эффективность против инфекций, которые локализуются в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация. Итраконазол в значительной степени расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Согласно исследованиям *in vitro*, CYP3A4 – главный фермент, задействованный в процессе метаболизма итраконазола. Главным

метаболитом является гидрокситраконазол, имеющий сравнимое с итраконазолом противогрибковое действие *in vitro*. Концентрации гидрокситраконазола в плазме крови приблизительно в 2 раза выше концентраций итраконазола.

Выведение. Приблизительно 35 % итраконазола экскретируется в виде неактивных метаболитов с мочой и около 54 % – с калом на протяжении 1 недели после применения дозы раствора орального. Выведение итраконазола и активного метаболита гидрокситраконазола почками после внутривенного введения составляет менее 1 % дозы. Выведение неизмененного вещества с калом варьирует от 3 до 18 %.

Особые категории пациентов.

Печеночная недостаточность. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Фармакокинетическое исследование с применением однократной дозы 100 мг итраконазола (1 капсула 100 мг) было проведено среди 6 здоровых и 12 больных циррозом пациентов. Было выявлено статистически важное уменьшение среднего значения C_{max} (47 %) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола (37 ± 17 по сравнению с 16 ± 5 часов) у пациентов с циррозом по сравнению со здоровыми добровольцами. Хотя общие концентрации итраконазола на основании AUC были сопоставимы в обеих группах.

Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола пациентам с циррозом.

Почечная недостаточность. Данные о применении перорального итраконазола пациентам с нарушениями функций почек ограничены. Фармакокинетическое исследование с применением разовой дозы 200 мг итраконазола (4 капсулы по 50 мг) было проведено в 3 группах пациентов с нарушениями функций почек (уремия: $n=7$, гемодиализ: $n=7$, длительный амбулаторный перитонеальный диализ: $n=5$). 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 снижена по сравнению с параметрами здоровых пациентов. Данное исследование не продемонстрировало какого-либо важного влияния гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазменные концентрации по сравнению с временными профилями показали существенную межсубъектную вариабельность во всех 3 группах.

После однократного внутривенного введения средние значения конечного периода полувыведения у пациентов с легкими ($CrCl$ 50–79 мл/мин), умеренными ($CrCl$ 20–49 мл/мин) и тяжелыми ($CrCl < 20$ мл/мин) нарушениями функций почек были подобны таковым у здоровых добровольцев (диапазон значений 42–49 часов по сравнению с 48 часами у пациентов с нарушениями функций почек и здоровых добровольцев соответственно). Общие концентрации итраконазола на основании AUC были снижены у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функций печени (на 30 % и 40 % соответственно), по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нет доступных данных о длительном применении итраконазола пациентам с нарушениями функций почек. Диализ не имеет влияния на полувыведение или клиренс итраконазола или гидрокситраконазола.

Дети. Данные о применении перорального итраконазола детям ограничены. Клинические фармакокинетические исследования при участии детей и подростков 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/сутки, режим дозирования 1 или 2 раза в сутки. Внутривенно вводили однократную 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 была отмечена слабая связь между возрастом, объемом распределения, C_{max} и конечным выведением. Предполагаемый клиренс и объем распределения были зависимыми от массы тела.

Клинические характеристики.

Показания.

- Вульвовагинальный кандидоз;

- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы, вызванные чувствительными к итраконазолу возбудителями (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), например, дерматофития стоп, паховый 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 (включительно с криптококковым менингитом): лечение иммуноослабленных пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы (ЦНС);
 - поддерживающая терапия у пациентов, больных СПИДом с целью предупреждения рецидива присутствующей грибковой инфекции.

Итракон также 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 какому-либо из вспомогательных веществ.

Противопоказано одновременное применение Итракона 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, увеличенные концентрации этих лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QT и вентрикулярным тахикардиям, включительно со случаями трепетания–мерцания желудочков, аритмии с потенциальным летальным исходом. Данные лекарственные средства перечислены 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 преимущественно 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 медицинскому применению этих лекарственных средств относительно 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, нейтрализующие кислоту, такие как алюминия гидроксид, или супрессоры выделения кислоты, такие как антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы), влияют на абсорбцию итраконазола из капсул. Следует быть осторожными 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 недиетическая кола;
- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например, алюминия гидроксид) следует применять как минимум 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. подраздел «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), рифампицин;
- противосудорожные: карбамазепин (также см. подраздел «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), фенобарбитал, фенитоин;
- противовирусные: эфавиренц, невирапин.

Одновременное применение мощных индукторов фермента CYP3A4 с итраконазолом не рекомендовано. Не следует начинать применение вышеуказанных лекарств за 2 недели до, в течение и на протяжении 2 недель после лечения итраконазолом, за исключением тех случаев, когда возможная польза значительно превышает потенциальный риск. Следует тщательно контролировать уровень противогрибковой активности и увеличить в случае 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, потенцированный ритонавиром, фосампренавир, потенцированный 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 на наличие развития симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшить дозу итраконазола. Рекомендовано контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут угнетать метаболизм препаратов, которые метаболизируются ферментом CYP3A4, и транспортировку лекарств Р-гликопротеином, 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 одновременное назначение итраконазола и лекарств, которые метаболизируются CYP3A4 и удлиняют интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахикардий, включая случаи трепетания–мерцания желудочков с летальным исходом. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, который почти не выявляется в плазме крови, в течение от 7 до 14 дней, в зависимости от дозы и длительности 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 рекомендовано: применения этих лекарственных средств одновременно и на протяжении 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, таких пациентов следует тщательно обследовать на появление симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендовано контролировать уровень концентрации итраконазола в плазме крови.

Применять с осторожностью: тщательный мониторинг рекомендован в случае одновременного применения с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать относительно симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендовано 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	Противопоказано	Не рекомендовано	Применять с осторожностью
<i>Альфа-блокаторы</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетические</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Альфентанил, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон
<i>Антиаритмические</i>	Дизопирамид, дофетилид, дронедарон, хинидин		Дигоксин
<i>Антибактериальные</i>		Рифабутин ^а	
<i>Антикоагулянты и антитромбоцитарные</i>		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
<i>Противосудорожные</i>		Карбамазепин ^а	
<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, метилэрготетрин (метилэргоновин)		Элетриптан
<i>Антинеопластические</i>	Иринотекан	Дасатиниб, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниб,

			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 ^b , ритонавир ^b , саквинавир
<i>Бета-блокаторы</i>			Надолол
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридины, в т.ч. 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, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, 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 мочевыделительную систему</i>		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
<i>Другие</i>	Колхицин у пациентов с нарушениями функций почек и печени	Колхицин	Алитретиноин (для перорального применения), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Также см. «Лекарственные средства, которые снижают концентрацию итраконазола в плазме крови».

^b Также 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 терапевтическое и побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

Дети

Исследования 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 быть осторожными при назначении капсул Итракон пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

Влияние на сердце. В исследованиях итраконазола для внутривенного введения при участии здоровых добровольцев наблюдалось транзиторное асимптоматическое уменьшение фракции выброса левого желудочка; она восстанавливалась перед следующей инфузией. Клиническая значимость этих данных для пероральных форм не выяснена.

Известно, что итраконазол обладает негативным инотропным эффектом, 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 случае применения меньшей суточной дозы. Таким образом, риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с 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, 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 поражение клапанов; тяжелые заболевания легких, в частности хронические обструктивные заболевания 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 негативный инотропный эффект, который может усиливать этот же эффект итраконазола. Также итраконазол может угнетать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Поэтому следует придерживаться осторожности 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 сообщалось о случаях тяжелой гепатотоксичности, включая случаи 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 заболевания 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 необходимо предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае проявления симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, утомляемости, боли в животе или потемнения мочи. При наличии этих симптомов необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование печеночной функции.

Данные о применении пероральных форм итраконазола пациентам с печеночной недостаточностью ограничены. Следует с осторожностью применять это лекарственное средство данной категории пациентов. Рекомендован тщательный мониторинг состояния пациентов с нарушениями функции печени, которые принимают итраконазол. При принятии решения о лечении другими лекарственными средствами, которые метаболизируются СУР3А4, рекомендовано 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 вследствие применения других препаратов лечение следует начинать только при условии, что ожидаемый результат превышает риск поражения печени. В таких случаях необходим мониторинг функции печени.

Снижение кислотности желудка. При сниженной кислотности желудка абсорбция итраконазола из капсул ухудшается. Пациентам со сниженной кислотностью желудка, вызванной болезнью (например ахлоргидрией) или одновременным применением других препаратов (например, для снижения кислотности), рекомендовано принимать капсулы Итракон с напитками с повышенной кислотностью (например с недиетической колой) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует вести мониторинг противогрибковой активности и увеличить дозу итраконазола по необходимости (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста. Клинические данные о применении капсул итраконазола пациентам пожилого возраста ограничены. Капсулы Итракон следует применять пациентам пожилого возраста, если только польза от применения превышает потенциальный риск.

Нарушение функции печени. Данные о применении перорально итраконазола пациентам с нарушением функции печени ограничены. Следует быть осторожными при применении препарата этой категории пациентов.

Нарушение функции почек. Данные о применении перорально итраконазола пациентам с нарушением функции почек ограничены. Следует быть осторожными при применении препарата этой категории пациентов. Биодоступность итраконазола при пероральном применении у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена. В этом случае может рассматриваться вопрос о коррекции дозы.

Потеря слуха. Сообщалось о случаях временной или стойкой потери слуха у пациентов, которые принимали 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 необратима.

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 угрожающими жизни. Из-за фармакокинетических свойств (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 неменингеальный), и у 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 это лекарственное средство. Пациенты с редкими наследственными болезнями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахараризомалятазной недостаточностью не должны применять это лекарственное средство.

Перекрестная резистентность. Если при заболевании системным кандидозом есть подозрение на то, что виды грибов *Candida*, вызывающие заболевание, резистентны к флуконазолу, нельзя утверждать, что они будут чувствительны к итраконазолу. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения капсулами Итракон.

Взаимозаменяемость. Не рекомендуется взаимно заменять лекарственные средства итраконазола в капсулах и итраконазола в растворе орального, 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 рекомендованы или рекомендовано 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 вызвать аллергические реакции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Итракон не следует назначать беременным, кроме случаев системных микозов, угрожающих жизни, когда потенциальная польза для беременной превышает риск негативного влияния на плод (см. раздел «Противопоказания»).

В исследованиях на животных итраконазол проявил репродуктивную токсичность.

Данные о применении 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 была установлена. Эпидемиологические данные по влиянию итраконазола в I триместре беременности (преимущественно у пациенток, которые применяли его для кратковременного лечения вульвовагинального кандидоза) не выявили увеличенного риска пороков развития по сравнению с такими у женщин, которые не применяли препараты с тератогенным эффектом.

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста, которые принимают итраконазол, следует применять надежные средства контрацепции в течение 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили. Следует помнить о возможности возникновения таких 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 другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Капсулы Итракон применять перорально сразу после еды для обеспечения максимальной абсорбции препарата. Капсулы следует глотать целыми.

Схемы лечения взрослых для каждого показания:

Таблица 2.

Показания к применению	Доза	Длительность	Примечание
• 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	
• Орофарингеальные кандидозы	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 препарата у этих пациентов.
• Онихомикозы (поражения 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 выведение итраконазола из тканей кожи, ногтей и слизистых оболочек происходит медленнее, чем из плазмы крови.

Длительность лечения системных грибковых поражений следует корректировать в зависимости от микологического и клинического ответа на терапию:

Таблица 3.

Системные микозы		
Показания для применения	Дозировка ¹	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 относительно нарушения абсорбции ниже.
Профилактика у пациентов с нейтропенией	200 мг 1 раз в сутки	См. примечание относительно нарушения абсорбции ниже.

¹ Длительность лечения следует корректировать в зависимости от клинического ответа. Нарушения 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 при необходимости увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста.

Применение Итракона пациентам пожилого возраста не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты с нарушениями функций почек.

Клинические данные применения пероральных форм итраконазола пациентам с нарушениями функций почек ограничены. Биодоступность препарата при пероральном применении может быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. Следует быть осторожным при применении этого лекарственного средства таким пациентам и рассмотреть вопрос о коррекции дозы.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Клинические данные применения пероральных форм итраконазола пациентам с нарушениями функций печени ограничены. Следует быть осторожными при применении этого лекарственного средства таким пациентам (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети.

Применение Итракона детям не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

Передозировка.

В общем побочные реакции, о которых сообщали в случае передозировки, имели подобный профиль с побочными реакциями, возникавшими при приеме итраконазола (см. раздел «Побочные реакции»).

В случае передозировки следует применить поддерживающие меры. Если это оправдано, можно назначить активированный уголь. Итраконазол нельзя вывести путем гемодиализа.

Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Самыми частыми побочными реакциями при применении капсул итраконазола, о которых сообщалось 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 реакций и другие побочные реакции приведены ниже.

О побочных реакциях, приведенных ниже, сообщали в ходе открытых и двойных слепых клинических исследований с участием 8499 пациентов, получавших итраконазол для лечения дерматомикозов или онихомикозов, и из спонтанных сообщений.

Нижеприведенные побочные реакции сгруппированы по системам органов, в середине каждой группы по системам органов указаны по частоте. Частота определяется как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко

(< 1/10000).

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

Со стороны системы 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 – парестезия, гипестезия; дисгевзия.

Со стороны органов зрения: редко – нарушения зрения (в т.ч. диплопия и помутнение зрения).

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

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

Со стороны дыхательной системы: редко – диспноэ.

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

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – 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, высыпания, 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 – поликиурия.

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

Общие расстройства: нечасто – отеки.

Лабораторные исследования: редко – повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

* см. раздел «Особенности применения».

Описание отдельных побочных реакций.

Ниже приведены побочные реакции, ассоциированные с применением итраконазола, о которых сообщалось в ходе клинических исследований итраконазола, раствора орального и раствора для внутривенного исследования, за исключением воспаления в месте инъекции, поскольку это побочная реакция специфична только для 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 гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность*, гепатит, желтуха.

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

Со стороны мышечно-скелетной системы: миалгия, артралгия.

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

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

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

Дети.

Безопасность применения капсул итраконазола исследовали с участием 165 педиатрических пациентов 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, за которой следовала двойная слепая фаза). Эти пациенты получали как минимум 1 дозу капсул итраконазола для лечения грибковых инфекций, были собраны данные по безопасности.

На основании 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 %), нарушения функции печени (1,2 %), артериальная гипотензия (1,2 %), тошнота (1,2 %) и крапивница (1,2 %). В общем профиль побочных реакций схож с таким у взрослых, однако частота их возникновения выше у детей.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания 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 5 капсул в блистере; по 3 блистера в пачке.

По 4 или по 6 капсул в блистере; по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 23.01.2020.