



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ИТРАКОНАЗОЛ

Торговое название

Итраконазол.

Международное непатентованное название

Itraconazole.

Описание

Твердые желатиновые капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами, с корпусом голубого цвета и крышечкой синего цвета. Содержимое капсул – пеллеты сферической формы от почти белого до бежевого цвета.

Состав

Каждая капсула содержит:

активное вещество: итраконазол (в виде пеллет 22 %) - 100 мг;

вспомогательные вещества: сополимер бутилметакрилата, 2-диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата, гипромеллоза, сахарные пеллеты (сахароза, кукурузный крахмал, повидон, вода очищенная), полиэтиленгликоль.

Состав капсулы твердой желатиновой: кармуазин (азорубин) (E 122), понсо 4R (E 124), патентованный голубой V (E 131), бриллиантовый черный PN (E 151), титана диоксид (E 171), желатин.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ

J02AC02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Производное триазола, синтетическое противогрибковое средство, активное в отношении широкого спектра возбудителей. Ингибирует синтез эргостерола – основного компонента клеточной мембраны гриба, участвующего в поддержании структурной целостности мембраны. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису клетки, что и обуславливает противогрибковый эффект лекарственного средства. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. Albicans*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*).

Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomycetes* (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Scopulariopsis spp.*

Устойчивость к азолам развивается медленно и часто является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы развития устойчивости включают в себя гиперэкспрессию гена ERG11, кодирующего фермент 14 α -деметилазу, который является основной мишенью действия азолов, и точечные мутации ERG11, приводящие к уменьшению связывания ферментов с азолами и/или к активации транспортных систем, что приводит к увеличению выведения азолов. Наблюдалась перекрестная устойчивость *Candida spp.* к средствам группы азолов, хотя устойчивость к одному лекарственному средству этой группы необязательно означает наличие устойчивости к другим средствам группы азолов. Сообщалось о штаммах *Aspergillus fumigatus*, устойчивых к итраконазолу.

Фармакокинетика

Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (C_{max}) итраконазола и AUC (площадь под кривой "концентрация-время") при многократном приеме в 4-7 раз выше, чем при однократном приеме. Максимальная равновесная концентрация итраконазола в плазме (C_{ssmax}) составляет около 2 мкг/мл при назначении 200 мг итраконазола 1 раз в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16-28 часов при однократном приеме и 34-42 часа при многократном приеме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течении 7-14 дней после прекращения приема.

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2-5 часов после перорального приема. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приема составляет около 55%. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды.

Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приема лекарственных средств, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается при приеме лекарственного средства Итраконазол одновременно с кислыми напитками (такими как диетическая кола). При приеме лекарственного средства Итраконазол в дозе 200 мг однократно натошак совместно с диетической колой после предварительного приема антагониста H_2 -гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием лекарственного средства Итраконазол при приеме только данного лекарственного средства.

Распределение

Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к липидам. В несвязанном виде в плазме остается только 0,2 % итраконазола. Кажущийся объем распределения >700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в легких, почках, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2-3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом концентрация лекарственного средства в тканях, содержащих кератин (особенно в коже), примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в cerebrospinalной жидкости.

Метаболизм

Как было показано в исследованиях *in vitro*, CYP3A4 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме итраконазола. Итраконазол подвергается активному метаболизму в печени с образованием множества метаболитов. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковой активностью, сопоставимой с итраконазолом. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме примерно в 2 раза превышают концентрацию итраконазола.

Экскреция

Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35 %) и калом (54 %) в течение одной недели после приема раствора для приема внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы лекарственного средства, введенной внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики ^{14}C -меченого итраконазола после перорального приема выведение неизмененного итраконазола с калом варьируется от 3 % до 18 % от принятой дозы. Поскольку перераспределение итраконазола из тканей, содержащих кератин, является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2-4 недель после прекращения 4-недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется по крайней мере в течение шести месяцев после окончания трехмесячного курса лечения.

Особые категории пациентов

Нарушение функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. В ходе исследования фармакокинетики сравнивали фармакокинетические показатели пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев. У пациентов с циррозом печени при однократном приеме 100 мг итраконазола средняя максимальная концентрация итраконазола в плазме ($C_{\max}$) была значительно ниже (на 47 %), чем у здоровых пациентов. Средний период полувыведения при приеме однократной дозы был увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37 ± 17 часов по сравнению с 16 ± 5 часов для здоровых добровольцев. Средняя экспозиция итраконазола (площадь под кривой "концентрация-время" – AUC) была аналогичной у пациентов с циррозом печени и у здоровых добровольцев. Данные о длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом печени отсутствуют (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания").

Нарушение функции почек

Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уремией, у которых средний клиренс креатинина составлял $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$, системное воздействие итраконазола (AUC) было несколько ниже по сравнению с основной популяцией. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа, проводимого в амбулаторных условиях, на показатели фармакокинетики итраконазола ($T_{\max}$, $C_{\max}$ и $\text{AUC}_{0-8\text{ч}}$). Данные о длительном использовании итраконазола пациентами с нарушениями функции почек не доступны. Проведение диализа не влияет на период полувыведения или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

Дети

Данные о фармакокинетике итраконазола у пациентов детского возраста ограничены. Клинические исследования фармакокинетики у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением итраконазола в капсулах, раствором для приема внутрь и раствором для внутривенного введения. Индивидуальные дозы лекарственного средства в форме капсул и раствора для приема внутрь варьировались от 1,5 до 12,5 мг/кг/день при приеме один или два раза в день. При приеме лекарственного средства в одной и той же суточной дозе два раза в день по сравнению с приемом один раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приеме итраконазола один раз в день. Не было зарегистрировано существенных возрастных различий показателей AUC итраконазола и его общего клиренса; в редких случаях наблюдалась незначительная взаимосвязь между возрастом пациентов и значениями объема распределения лекарственного средства, $C_{\max}$ и конечного периода полувыведения. Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

Показания к применению

Поражение кожи и слизистых оболочек:

- вульвовагинальный кандидоз;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы;

- кандидоз слизистой оболочки полости рта;
- грибковый кератит.

Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными грибами.

Системные микозы:

- системный аспергиллез и кандидоз;
- криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы Итраконазол должен назначаться только в случаях, если лекарственные средства первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны;
- гистоплазмоз;
- бластомикоз;
- споротрихоз;
- паракокцидиоидомикоз;
- прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы.

Способ применения и дозы

Для оптимальной абсорбции необходимо принимать лекарственное средство Итраконазол сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки	1 день или 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 15 дней
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 30 дней
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушением иммунитета, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов с диагнозом СПИД или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.		
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21 день Длительность лечения может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины
Онихомикозы, вызванный дерматофитами и/или дрожжеподобными и плесневыми грибами		
	Дозы и продолжительность лечения	
Онихомикозы – пульс-терапия	Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме <i>по 200 мг итраконазола два раза в сутки</i> в течение одной недели. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать лекарственное средство, составляет 3 недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.	

Локализация онихомикозов	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема итраконазола.			2-й курс	Недели, свободные от приема итраконазола.			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема итраконазола.			2-й курс	-			-
Онихомикозы – непрерывное лечение	Доза					Продолжительность			
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	По 200 мг в сутки					3 месяца			

Выведение лекарственного средства Итраконазол из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6-9 месяцев после окончания лечения ногтевых инфекций.

Системные микозы			
Показание	Доза	Средняя продолжительность лечения*	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	От 3 недель до 7 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	От 2 месяцев до 1 года	-
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза в сутки	От 2 месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия – см. раздел "Показания к применению"
Гистоплазмоз	От 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	8 месяцев	-
Бластомироз	От 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	6 месяцев	-
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	-
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	Данные об эффективности данной дозы для лечения паракокцидиоидомикоза у больных СПИДом отсутствуют
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	-

* – продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от эффективности лечения.

Особые группы пациентов

Дети

Данные о применении итраконазола для лечения детей ограничены. Применение лекарственного средства Итраконазол для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Пожилые пациенты

Данные о применении итраконазола для лечения пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать лекарственное средство Итраконазол для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальные риски. При выборе дозы лекарственного средства для лечения пожилых пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, чаще встречающихся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Нарушения функции печени

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Следует с осторожностью назначать лекарственное средство данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать лекарственное средство данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного средства.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными эффектами, регистрируемыми при приеме итраконазола, отмеченными в клинических испытаниях и/или в спонтанных сообщениях, являются головная боль, боль в животе и тошнота. Наиболее тяжелыми побочными реакциями были серьезные аллергические реакции, сердечная недостаточность / застойная сердечная недостаточность / отек легких, панкреатит, серьезная гепатотоксичность (включая несколько случаев фатальной острой печеночной недостаточности) и серьезные кожные реакции. В разделе "Меры предосторожности" приведена дополнительная информация о других серьезных эффектах.

Список побочных реакций

Побочные действия лекарственного средства систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто – $\geq 1/10$; часто – $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто – $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; редко – $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; очень редко – $< 1/10\,000$, включая единичные случаи.

Инфекции и инвазии: нечасто – инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, риниты.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкопения.

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

Со стороны обмена веществ и питания: редко – гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; редко – парестезии, гипостезия, дисгевзия.

Со стороны органа зрения: редко – визуальные нарушения (включая нечеткое зрение, диплопию).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – звон в ушах, временная или постоянная потеря слуха.

Со стороны сердца: редко – застойная сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, тошнота; нечасто – рвота, диспепсия, диарея, запор, метеоризм; редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – нарушение функции печени; редко – серьезная гепатотоксичность (включая отдельные случаи летальной острой печеночной недостаточности), гипербилирубинемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, крапивница, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алоpecia, фоточувствительность.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко – миалгия, артралгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – поллакиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – расстройства менструального цикла; редко – эректильная дисфункция.

Общие расстройства: редко – отеки.

Лабораторные исследования: редко – повышение уровня фосфокиназы в крови.

Описание отдельных побочных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактикоидная реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипергликемия, гиперкалиемиия, гипокалиемиия, гипомagneмиемиия.

Нарушения психики: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головокружение, сонливость, тремор.

Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: гипертензия, гипотония.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отек легких, дисфония, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные расстройства.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: печеночная недостаточность, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритематозная сыпь, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, недержание мочи.

Общие расстройства: общий отек, отек лица, боль в груди, лихорадка, боль, усталость, озноб.

Лабораторные исследования: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, γ -глутамилтрансферазы, печеночных ферментов в крови; отклонения от нормы анализов мочи.

Противопоказания

Гиперчувствительность к итраконазолу или любому другому компоненту лекарственного средства. Одновременный прием лекарственных средств-субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") таких как: левацетилметадон, метадон; дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин; галофантрин; астемизол, мизоластин, терфенадин; алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин), элетриптан; иринотекан; лурасидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам; бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин; ивабрадин, ранолазин; эплеренон; цизаприд; ловастатин, симвастатин, аторвастатин; колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек.

Хроническая сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций (см. раздел "Особые указания").

Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Беременность и кормление грудью.

С осторожностью: при циррозе печени; тяжелых нарушениях функции печени и почек; гиперчувствительности к другим азолам; у пожилых пациентов; у детей (см. также раздел "Меры предосторожности").

Передозировка

Симптомы: передозировка сопровождается усилением побочных эффектов.

Лечение симптоматическое: промывание желудка раствором натрия бикарбоната, активированный уголь.

Итраконазол не выводится при диализе, специфического антидота нет.

Меры предосторожности

Реакции перекрестной гиперчувствительности

Лекарственное средство Итраконазол следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

Влияние на сердечную деятельность

Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности; при меньших суточных дозах такой закономерности выявлено не было. Риск возникновения хронической сердечной недостаточности предположительно пропорционален суточной дозе. Итраконазол не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска принимаются во внимание следующие факторы: серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни легких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отеками). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков прием лекарственного средства необходимо прекратить.

Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола. Итраконазол также может снижать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов следует соблюдать осторожность из-за повышенного риска застойной сердечной недостаточности.

Одновременный прием итраконазола и ряда ингибиторов CYP3A4 (цизаприда, пимозида, хинидина, левометадона и др.) противопоказан в связи с выявленными случаями развития жизнеугрожающих аритмий и/или внезапной смерти.

Влияние на функцию печени

В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у пациентов с другими тяжелыми заболеваниями, которым лекарственное средство было назначено для лечения системных заболеваний, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако у некоторых пациентов не было сопутствующих заболеваний или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые - в первую неделю терапии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи, необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Назначение итраконазола пациентам с повышением активности "печеночных" ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном вследствие приема других лекарственных средств токсическом поражении печени должно осуществляться после оценки соотношения риск-польза. В случае назначения лекарственного средства, во время лечения необходимо контролировать активность "печеночных" ферментов. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль

концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу лекарственного средства.

Сниженная кислотность желудочного сока

При сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам, принимающим антацидные лекарственные средства (например, алюминия гидроксид) рекомендуется принимать их не ранее, чем через 2 часа после приема лекарственного средства Итраконазол. Пациентам, принимающим лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы), рекомендуется принимать итраконазол с кислыми напитками для нормализации абсорбции. Следует контролировать противогрибковую активность лекарственного средства и увеличивать дозу при необходимости.

Применение у пожилых пациентов

Применение лекарственного средства Итраконазол у лиц пожилого возраста возможно в случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск.

Нарушения функции почек

Данные по применению итраконазола у пациентов с нарушениями функции почек ограничены, у некоторых пациентов с недостаточностью функции почек экспозиция итраконазола может быть понижена. Таким пациентам лекарственное средство Итраконазол назначают с осторожностью. Рекомендуется осуществлять контроль концентрации итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу лекарственного средства.

Потеря слуха

Сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином. Слух обычно восстанавливается после окончания терапии, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима.

Пациенты с иммунодефицитом

У некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, установленным диагнозом СПИД или после пересадки органов, биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена. Лечащему врачу необходимо оценить необходимость назначения поддерживающей терапии больным СПИДом, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций, например, споротрихоза, бластомикоза, гистоплазмоза или криптококкоза (как менингеального, так и неменингеального), у которых существует риск рецидива.

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни

Не рекомендуется назначать лекарственное средство Итраконазол для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу для жизни пациентов.

Флуконазол-резистентные штаммы Candida являются нечувствительными к итраконазолу.

Нейропатия

При возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом итраконазола, лечение следует прекратить.

Нарушения метаболизма углеводов

Содержит сахарозу. Прием лекарственного средства Итраконазол противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями: врожденной галактоземией, дефицитом лактазы, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы или недостаточностью фермента сахаразы-изомальтазы.

Перекрестная гиперчувствительность

Отсутствуют данные в отношении наличия перекрестной гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми средствами с азольной структурой (из группы азолов). При наличии гиперчувствительности к другим азолам итраконазол следует назначать с осторожностью.

Применение в педиатрической практике

Поскольку клинических данных об использовании итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать итраконазол детям в случае, если возможная польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Применение женщинами детородного возраста

Женщинам детородного возраста, принимающим лекарственное средство Итраконазол, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения, вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Лекарственное средство Итраконазол не должно применяться при беременности, за исключением случаев лечения жизнеугрожающих инфекций, когда ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста в период приема лекарственного средства Итраконазол необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения, вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

Период грудного вскармливания

Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период грудного вскармливания следует прекратить кормление грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При необходимости управления автотранспортом и работы с механизмами во время применения лекарственного средства Итраконазол следует учитывать возможность возникновения побочных реакций, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. раздел "Побочное действие"). При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола.

Итраконазол в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4.

При взаимодействии итраконазола с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицином, рифабутином и фенитоином) биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности лекарственного средства и, соответственно, одновременное применение с этими лекарственными средствами не рекомендуется. Можно ожидать возникновения аналогичного эффекта при взаимодействии итраконазола с другими индукторами микросомальных ферментов печени (карбамазепин, фенobarбитал и изониазид).

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин) могут увеличивать биодоступность итраконазола.

Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

Лекарственные средства метаболизирующиеся с участием фермента CYP3A4

Итраконазол может подавлять метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся с участием фермента цитохрома CYP3A4, что приводит к усилению и/или удлинению продолжительности оказываемого этими лекарственными средствами терапевтического эффекта. Примеры лекарственных средств, концентрация которых может увеличиваться при воздействии итраконазола представлены в таблице 1. Взаимодействующие с итраконазолом лекарственные средства разделены на следующие категории:

- "Противопоказаны" – лекарственные средства, одновременное назначение которых в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола противопоказано;

- "Не рекомендуются" – рекомендуется избегать применения данных лекарственных средств во время лечения и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск;

- "Использовать с осторожностью" – лекарственные средства, при ~~одновременном назначении~~ которых в комбинации с итраконазолом требуется мониторинг плазменных концентраций, клинических эффектов и возможных побочных реакций.

Таблица 1.

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Использовать с осторожностью
α -адреноблокаторы		Тамсулозин	
Наркотические анальгетики	Левацетилметадол (левометадин), метадон	Фентанил	Алфентанил, бупренорфин для внутривенного и сублингвального введения, оксикодон
Антиаритмические средства	Дизопирамид, дофетилид, дропедарон, хинидин		Дигоксин
Противотуберкулезные средства		Рифабутин	
Антикоагулянты и антиагреганты		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудорожные лекарственные средства		Карбамаземин	
Противодиабетические лекарственные средства			Репаглинид, саксаглиптин
Противогельминтные и антипротозойные средства	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные средства	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
Лекарственные средства против мигрени	Алкалоиды спорыньи, такие как дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин)		Элетриптан
Противоопухолевые лекарственные средства	Иринотекан	Дасатиниб, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бузульфан, доцетаксель, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, алкалоиды барвинка
Нейролептики, анксиолитики и снотворные средства	Лурасидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триаололам		Алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам для внутривенного введения, пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Противовирусные лекарственные средства			Маравирик, индинавир, ритонавир, саквинавир
β -адреноблокаторы			Надолол

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Использовать с осторожностью
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Другие дигидропиридины, включая верапамил
Другие лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Лекарственные средства, влияющие на органы желудочно-кишечного тракта	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
Иммуносупрессанты		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (также известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус
Лекарственные средства, регулирующие липидный обмен	Аторвастатин, ловастатин, симвастатин		
Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания		Сальметерол	
СИОЗС, трициклические и другие антидепрессанты			Ребоксетин
Лекарственные средства, используемые в урологии		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Другие	Колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек	Колхицин	Алитретиноин (лекарственные формы для перорального приема), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

Лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока (антациды, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, блокаторы протонной помпы).

При снижении кислотности желудочного сока (повышении pH) снижается абсорбция итраконазола и биодоступность лекарственного средства. Антацидные лекарственные средства должны назначаться как минимум за 1 час или через 2 часа после приема итраконазола. Пациентам, принимающим блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов или блокаторы протонной помпы, рекомендуется прием итраконазола с напитками, имеющими кислую среду (например, недиетическая кола).

Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может снижаться при применении итраконазола

Применение итраконазола одновременно с НПВС мелоксикам может привести к снижению концентрации в плазме крови последнего. Поэтому рекомендуется назначать комбинацию мелоксикам/итраконазол с осторожностью, и тщательно отслеживать их клинические эффекты и возможные побочные реакции. Рекомендуется индивидуальный подбор дозы мелоксикама при назначении итраконазола.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

7 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одна, две или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

СООО "Лекфарм", Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4

Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by