

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «06» ноября 2017 г.
№ N011600

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

ИТРАКОН®

Торговое название

Итракон®

Международное непатентованное название

Итраконазол

Лекарственная форма

Капсулы 100 мг

Состав

1 капсула содержит

активное вещество – итраконазол, таблетки, в пересчете на итраконазол - 100 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза, сахар сферический, полиэтиленгликоль, акрилатный сополимер;

состав желатиновой капсулы: азорубин (Е 122), индигокармин FD&C голубой 2 (Е 132), титана диоксид (Е 171), желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы размером № 0 или № 1, с корпусом розового цвета и крышечкой – 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 J02AC02

Фармакологические свойства

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 при применении препарата сразу после приема высококалорийной пищи.

Абсорбция капсул итраконазола снижена у пациентов со сниженной кислотностью желудка, пациентов, которые применяют препараты – супрессоры выделения желудочной кислоты (антагонисты H_2 -рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией, вызванной определенными болезнями. Абсорбция итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается, если капсулы итраконазола применяют с напитками с повышенной кислотностью (например, недietetической колой). Концентрация итраконазола после применения капсул ниже, чем после применения раствора орального в той же дозе.

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 спинно-

мозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако была продемонстрирована эффективность против инфекций, которые локализуются в спинно-мозговой 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 гидроксид-итраконазол, имеющий сравнимое с итраконазолом противогрибковое действие *in vitro*. Концентрации гидроксид-итраконазола в плазме 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 гидроксид-итраконазола 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. Известно статистически важное уменьшение среднего значения C_{max} (47 %) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола у пациентов с циррозом. 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 пациентами с нарушениями функций почек ограничены. Имеются данные демонстрирующие отсутствие важного влияния гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}).

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

Дети. Данные о применении перорального итраконазола детям ограничены. 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.

Фармакодинамика

Итраконазол – производное триазола, имеет широкий спектр действия. Исследования *in vitro* показали, что итраконазол угнетает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является важным компонентом

клеточной мембраны грибка, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

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). 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. Перекрестная резистентность среди лекарственных средств представителей класса азолов наблюдалась в пределах разновидности *Candida*, однако резистентность к одному из представителей класса не обязательно означает наличие резистентности к другим азолам. Сообщалось об итраконазол-резистентных штаммах *Aspergillus fumigatus*.

Показания к применению

- 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 присутствующей 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;
 - поддерживающая терапия у пациентов со СПИДом с целью предупреждения рецидива присутствующей грибковой инфекции.
- Итракон[®] также назначается для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия является недостаточной.

Способ применения и дозы

Капсулы Итракон[®] применять перорально сразу после еды для обеспечения максимальной абсорбции препарата. Капсулы следует глотать целиком.

Схемы лечения взрослых для каждого показания такие:

Показания к применению	Доза	Длительность
• 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 более медленно, чем из плазмы крови.

Длительность лечения системных грибковых поражений должна корректироваться в зависимости от микологического и клинического ответа на терапию:

Системные микозы		
Показания для	Дозировка	Примечания

применения		
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
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. примечания 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.

Особые группы населения

Применение у детей. Поскольку клинических данных о применении препарата Итракон[®] у детей недостаточно, не рекомендуется назначать Итракон[®] капсулы детям, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Применение у пожилых пациентов. Поскольку клинических данных о применении препарата Итракон[®] у пожилых пациентов недостаточно, не рекомендуется назначать его пожилым пациентам, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Доза препарата для пожилых пациентов должна устанавливаться, принимая во внимание нарушения функций почек, печени или сердца, а

также наличие сопутствующих заболеваний или прохождение другого медикаментозного лечения.

Пациенты с нарушениями функции почек. Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Степень воздействия итраконазола может быть ниже у некоторых пациентов с почечной недостаточностью. При назначении данного препарата пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать особую осторожность. Корректировка дозы должна осуществляться в зависимости от конкретного случая.

Пациенты с нарушениями функции печени. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Конечный период полувыведения итраконазола у пациентов с циррозом печени несколько удлинен. Биодоступность при пероральном применении у пациентов с циррозом несколько уменьшена. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы.

Побочные действия

В приведенном ниже списке представлены побочные действия в зависимости от системно-органный класса. В каждом Системно-органном классе представлены побочные реакции в зависимости от частоты их возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: *редко* – лейкопения;
частота неизвестна

– нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

нечасто

– гиперчувствительность;

частота неизвестна – анафилактические, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, сывороточная болезнь.

Со стороны метаболизма:

частота неизвестна

– гипокалиемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы:

нечасто – головная боль, головокружение, парестезия;

редко – гипестезия;

частота неизвестна – периферическая нейропатия.

Со стороны органов зрения:

редко – нарушения зрения;

частота неизвестна – помутнение зрения, диплопия.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:

редко – тиннит;

частота неизвестна – временная или стойкая потеря слуха.

Со стороны сердца:

частота неизвестна – застойная сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы:

редко – диспноэ;

частота неизвестна – отек легких.

Со стороны пищеварительной системы:

часто – боль в животе, тошнота;

нечасто – рвота, диарея, запор, диспепсия, дисгевзия, метеоризм;

редко – панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы:

нечасто – гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы;

редко – увеличение уровня печеночных ферментов;

частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность, увеличение креатинфосфокиназы в крови.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

часто – высыпания;

нечасто – крапивница, алопеция, зуд;

частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, светочувствительность.

Со стороны мышечно-скелетной системы:

частота неизвестна – миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы:

редко – полакиурия;

частота неизвестна – недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – расстройства менструального цикла;

частота неизвестна – эректильная дисфункция.

Общие расстройства:

нечасто – отеки;

редко – пирексия.

Противопоказания

- пациентам с известной гиперчувствительностью к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- одновременное применение Итракона[®] и субстратов CYP3A4^a.
- пациентам с желудочковой дисфункцией, такой как (имеющаяся застойная сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность в анамнезе) за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни
- период беременности, за исключением лечения состояний, угрожающих жизни

- женщины детородного возраста, принимающие Итракон[®], должны использовать надлежащие методы контрацепции. Эффективная контрацепция должна быть продолжена и в первый менструальный период после завершения лечения препаратом Итракон[®].
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

^a 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 тахиаритмиям, включительно со случаями трепетания-мерцания желудочков, аритмии с потенциальным летальным исходом.

Лекарственные взаимодействия

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 Р-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 снижать концентрацию итраконазола в плазме крови. Лекарственные средства, снижающие кислотность желудка (препараты, нейтрализующие кислоту, такие как алюминия гидроксид, или супрессоры выделения кислоты, такие как антагонисты H₂-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 СYP3A4 приводит к снижению биодоступности итраконазола и гидрокси-итраконазола, следствием чего является значительное уменьшение эффективности лечения. Данные лекарственные средства включают:

- антибактериальные: изониазид, рифабутин, рифампицин;
- противосудорожные: карбамазепин фенобарбитал, фенитоин;
- противовирусные: эфавиренз, невирапин.

Одновременное применение мощных индукторов фермента СYP3A4 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 СYP3A4 могут увеличить биодоступность итраконазола. Например:

- антибактериальные препараты: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин;
- противовирусные препараты: ритонавир-усиленный дарунавир, ритонавир-усиленный фосампренавир, индинавир, ритонавир

Эти препараты следует применять с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать на наличие 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 гидрокси-итраконазол могут угнетать метаболизм препаратов, которые метаболизируются ферментом СYP3A4, 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 назначение итраконазола и лекарств, которые метаболизируются СYP3A4 и удлиняют интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахикардий типа "пируэт", которая относится к потенциально опасным для жизни состояниям. После прекращения лечения, концентрация итраконазола снижается до уровня, который почти не выявляется в плазме крови, в течение от 7 до 14 дней, зависимо от дозы и длительности лечения. У пациентов с циррозом печени или у пациентов, которые одновременно применяют ингибиторы фермента

СУРЗА4, отмена препарата должна быть постепенной. Особенно это касается лекарственных средств, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Сопутствующие лекарственные средства сгруппированы в следующие категории:

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

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

<i>Класс лекарственных средств</i>	<i>Противопоказано</i>	<i>Не рекомендовано</i>	<i>Применять с осторожностью</i>
<i>Альфа-блокаторы</i>		Тамсулозин	
<i>Анальгетические</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Альфентанил, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон
<i>Антиаритмические</i>	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		Дигоксин
<i>Антибактериальные</i>		Рифабутин ^а	
<i>Антикоагулянты и антитромбоцитарные</i>		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
<i>Противосудорож</i>		Карбамазепин ^а	

<i>ные</i>			
<i>Противодиабетические</i>			Репаглинид, саксаглиптин
<i>Антигельминтные и противопрозоиные</i>	Галофантрин		Празиквантел
<i>Антигистаминные</i>	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
<i>Против мигрени</i>	Алкалоиды спорыньи, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (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, триаололам		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, включительно с верапамилом
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему</i>	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
<i>Диуретики</i>	Эплеренон		
<i>Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт</i>	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
<i>Иммуносупрессоры</i>		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, 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 нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам снижает концентрацию последнего. Мелоксикам следует применять с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом и контролировать терапевтическое или побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

Дети. Исследования лекарственного взаимодействия у детей не известны.

Особые указания

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 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, сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с его применением. Среди спонтанных сообщений частота возникновения застойной сердечной недостаточности была выше при общей суточной дозе 400 мг, чем среди сообщений с меньшей суточной дозой, таким образом, риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с наличием сердечной недостаточности или в анамнезе, за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения польза/риск следует учитывать такие факторы, как тяжесть показания, режим дозирования, длительность лечения (общая суточная доза) и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Эти факторы риска

включают наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражение клапанов; тяжелые заболевания легких, такие как обструктивные поражения 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.

Влияние на печень. При применении капсул итраконазола очень редко наблюдались случаи 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 по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Лечение рассматриваемой группы пациентов должно проводиться с осторожностью.

Пациентам с нарушениями функции печени рекомендуется тщательно контролировать свое состояние при приеме итраконазола. Рекомендуется учитывать время полувыведения итраконазола, которое было определено при проведении клинического испытания капсул с итраконазолом у больных с циррозом печени, при принятии решения о начале терапии другими лекарственными средствами, метаболизируемые СYP3A4.

Пациентам с повышенными уровнями ферментов печени, активным заболеванием печени или признаками гепатотоксичности, вызванной другими лекарственными препаратами, лечение можно проводить только

тогда, когда предполагаемая его польза превышает риск поражения печени. Таким пациентам требуется контроль уровней ферментов печени.

Снижение кислотности желудка. При сниженной кислотности желудка абсорбция итраконазола из капсул ухудшается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приема лекарственных препаратов (например, лекарственные средства, подавляющие желудочную секрецию), рекомендуется принимать Итракон® в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости.

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. Доступны ограниченные данные о применении перорально итраконазола пациентам с нарушением функции печени. Следует быть осторожными при применении препарата этой категории пациентов.

Нарушение функции почек. Доступны ограниченные данные о применении перорально итраконазола пациентам с нарушением функции почек. 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. Были сообщения 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. 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 капсул Итракон® может быть снижена.

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающими жизни. Из-за фармакокинетических свойств 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 лечение.

Расстройства углеводного обмена. Пациенты с редкими наследственными болезнями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахарозо-изомальтазной 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 чувствительными к итраконазолу. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения капсулами Итракон®.

Потенциал взаимодействия. Итраконазол может клинически значимо взаимодействовать с другими лекарственными средствами. Итраконазол следует применять не ранее чем через две недели после завершения лечения индукторами СУР3А4 (рифампицином, рифабутином, фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, экстрактом зверобоя (*Hypericum perforatum*)). Применение итраконазола одновременно с этими лекарствами может привести к недостаточной терапевтической концентрации итраконазола в плазме и, соответственно, к неэффективности лечения.

Препарат содержит красители азорубин и желтый закат, которые могут вызвать аллергические реакции.

Применение в педиатрии. Клинические данные о применении препарата Итракон®, капсулы пациентами детского возраста ограничены. Использование препарата Итракон®, капсулы пациентами детского возраста не рекомендуется, если не установлено, что предполагаемая польза от применения превышает потенциальный риск.

Применение в период беременности и лактации

Беременность. Итракон® не следует назначать беременным, кроме случаев системных микозов, угрожающих жизни, когда потенциальная польза для матери превышает риск негативного влияния на плод.

В исследованиях *in vitro* итраконазол проявил репродуктивную токсичность.

Существуют ограниченные данные о применении итраконазола в период беременности. В течение постмаркетингового периода сообщалось о случаях аномалий развития, которые включали пороки 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 женщинами, 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 выделяются 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.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами. Исследования влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводились. Следует помнить о возможности возникновения таких побочных реакций как головокружение, расстройства зрения и потеря слуха, что может привести к негативным последствиям во время управления автотранспортом и работы с другими механизмами.

Передозировка

Симптомы: Симптомы, наблюдаемые при передозировке препаратом Итракон®, капсулы, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата.

Лечение: В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию. В качестве сорбента можно дать активированный уголь, если это целесообразно. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе. Специфического антидота не существует.

Форма выпуска и упаковка

По 5 или 6 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной бесцветной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 (по 5 капсул) или по 1 (по 6 капсул) контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Держатель регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ПАО «Фармак» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050012, ул. Амангельды, 59 "А",
Бизнес центр "Шартас", 9 этаж. Тел.: +7 (727) 267 64 63, факс: +7 (727) 267
63 73, электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com