

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ІТРУНГАР**  
**(ITRUNGAR)**

**Склад.**

*діюча речовина:* ітраконазол; 1 капсула містить 100 мг ітраконазолу;

*допоміжні речовини:* сахароза, гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТС J02A C02.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Лікування мікозів, спричинених чутливими до ітраконазолу збудниками у хворих без порушень імунної системи:

- гінекологічних захворювань: вульвовагінальний кандидоз;
- дерматологічних захворювань: дерматофітоз, висівкоподібний лишай;
- офтальмологічних захворювань: грибовий кератит;
- оральний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами, дріжджами, пліснявими грибами;
- системні мікози: системний аспергілез або кандидоз, криптококоз (включаючи крипто- коковий менінгіт): хворим з порушеннями імунної системи та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи препарат призначається лише у разі неефективності терапії іншими протигрибковими препаратами;
- гістоплазмоз, споротрихоз, параксидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози.

**Противоказання.**

Підвищена індивідуальна чутливість до препарату або його інгредієнтів.

Одночасне застосування:

препаратів, що метаболізуються за участі ферменту CYP3A4 і здатних збільшити QT-інтервал, таких як астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадиол), мізоластин, хінідин, пімозид, квінідин, сертиндол та терфенадин.

Ітругар не слід застосовувати пацієнтам з вентрикулярною дисфункцією, такою як гостра серцева недостатність (ГСН) або ГСН в анамнезі за винятком лікування життєво небезпечних або інших серйозних інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Ітругар не слід застосовувати під час вагітності за відсутності життєвих показань.

Період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули «Ітругар» відразу після прийому висококалорійної їжі.

Капсули слід ковтати цілими.

Показання для застосування	Доза	Тривалість
----------------------------	------	------------

· Вульвовагінальний кандидоз	200 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу	1 день 3 дні
· Хронічний рецидивуючий грибовий вульвовагініт	по 100 мг 2 рази на добу протягом 6 - 7 діб; потім протягом 3 - 6 менструальних циклів по 100 мг у перший день циклу	
Дерматологічні/офтальмологічні захворювання		
Показання для застосування	Доза	Тривалість
· Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
· Дерматомикози	200 мг 1 раз на добу або 100 мг 1 раз на добу	7 днів 15 днів
При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад, епідермофітія кистей рук та ступнів) необхідне лікування дозами 200 мг двічі на добу протягом 7 днів або 100 мг на добу протягом 30 днів.		
· Оральні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Біодоступність ітраконазолу при застосуванні внутрішньо може бути знижена у деяких пацієнтів із вадами імунної системи, наприклад, у хворих з нейтропенією, хворих на СНІД або з трансплантованими органами. В таких випадках може знадобитися подвоєння дози.		
· Грибовий кератит	200 мг 1 раз на добу	21 день

Онїхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами

· Онїхомікози: можна проводити безперервне лікування або пульс-терапію.

При безперервному лікуванні призначають по 200 мг ітраконазолу на добу протягом 3 місяців.

Один курс пульс-терапії складається з приймання двох капсул «Ітругар» двічі на добу (по 200 мг 2 рази на добу) протягом 1 тижня. Для лікування грибових уражень нігтьових пластинок на руках рекомендується 2 курси. Для лікування грибових уражень нігтьових пластинок на пальцях ніг рекомендується три курси пульс-терапії. Перерва між курсами має становити 3 тижні.

Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів. Схема пульс-терапії представлена у таблиці.

Локалізація Онїхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг, як з ураженням на руках, так і без нього	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	3-й курс пульс-терапії

Ураження нігтьових пластинок тільки на руках	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії	
--	------------------------	---	------------------------	--

Виведення ітраконазолу з тканин шкіри або нігтів відбувається повільніше, ніж з плазми. Таким чином, оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2 - 4 тижні після завершення курсу лікування інфекцій шкіри та через 6 - 9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок.

Системні мікози			
Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	2 - 5 місяців	Збільшення дози до 200 мг два рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100 - 200 мг 1 раз на добу	від 3 тижнів до 7 місяців	
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	від 2 місяців до 1 року	Підтримує лікування (випадки менінгіту) – 200 мг 1 раз на добу
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	8 місяців	
Споротрихоз	100 мг 1 раз на добу	3 місяці	
Паракокцидіоїдомікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців	Даних щодо ефективності зазначеного дозового режиму у хворих на СНІД недостатньо
Хромомікоз	100 - 200 мг 1 раз на добу	6 місяців	
Бластомікоз	від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	6 місяців	

### **Побічні реакції.**

Найрозповсюдженішими побічними реакціями ітраконазолу були реакції з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор. Інші можливі побічні реакції: головний біль, алергічні реакції (свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк), синдром Стівенса-Джонсона, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, застійна серцева недостатність та набряк легень.

Вкрай рідко повідомлялось про наступні побічні ефекти:

*Лімфатична система та кров:* лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*Імунна система:* сироваткова хвороба, анафілактичні, анафілактоїдні реакції.

*Метаболічні розлади:* гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

*Нервова система:* периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, запаморочення.

*Органи зору:* порушення зору, включно із диплопією, відчуття «пелени» перед очима.

*Слух та вестибулярний апарат:* шум у вухах.

*Шлунково-кишковий тракт:* блювання, діарея, дисгевзія.

*Гепатобіліарна система:* серйозна гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки гострої та фатальної печінкової недостатності), гепатит, оборотне зростання активності печінкових ферментів.

*Шкіра та підшкірні тканини:* токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитопластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

*Опорно-рухова система та сполучні тканини:* міальгія, артралгія.

*Нирки та сечовивідні шляхи:* полакіурія, нетримання сечі.

*Репродуктивна система:* розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

*Загальні порушення:* набряки.

Гіперчутливість, тиніт, тимчасова або постійна втрата слуху, фоточутливість.

### **Передозування.**

Відомості про випадки передозування відсутні. Можливе посилення побічних ефектів препарату.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. Специфічного антидоту ітраконазолу немає. Активна речовина не видалається при гемодіалізі.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

У період вагітності препарат призначають лише при системних мікозах, які становлять загрозу для життя, коли очікувана користь для майбутньої матері перевищує ризик негативного впливу на плід. Жінкам дітородного віку в період лікування препаратом рекомендується застосовувати ефективні контрацептивні засоби. При необхідності лікування ітраконазолом у період лактації жінкам слід припинити годування груддю.

### **Діти.**

Оскільки клінічних відомостей про застосування Ітругару в капсулах у дітей недостатньо, рекомендується застосовувати ітраконазол для таких пацієнтів тільки в тому випадку, коли можлива користь значно перевищує потенційний ризик.

### **Особливості застосування.**

Визначено, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності, що пов'язана з прийомом ітраконазолу. Ітругар не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі за винятком випадків, коли можлива користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід приймати до уваги такі фактори, як серйозність показань, режим дозування та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Фактори ризику включають у себе наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; серйозні захворювання легенів, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів необхідно поінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності. Лікування повинно проводитися з обережністю. Під час лікування необхідно монітувати симптоми та ознаки застійної серцевої недостатності. При появі подібних ознак або симптомів під час курсу лікування прийом Ітругару необхідно припинити.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів.

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу в кишечнику з капсул Ітругару погіршується. Пацієнти, які приймають препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають робити це не раніше, ніж за 2 години після прийому Ітругару. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад, хворим на СНІД, або тим, що приймають H<sub>2</sub>-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Ітругару з колою.

Є повідомлення, що при застосуванні ітраконазолу дуже рідко зустрічалися випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи випадки гострої та фатальної печінкової недостатності. Ті випадки, що були зафіксовані, спостерігались у пацієнтів, які раніше мали захворювання печінки, лікувались за систематичними показаннями і/або приймали препарати, що можуть спричинити гепатотоксичну дію. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику з боку печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі і перших тижнів. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітругар. Пацієнтів необхідно інструктувати про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів, що прередбачають гепатит, а саме: анорексія, нудота, блювання, втома, абдомінальний біль або забарвлення сечі у темний колір. Пацієнтам з такими симптомами необхідно терміново припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам з підвищеним рівнем печінкових ферментів, активними захворюваннями печінки або тим, що мали випадки печінкової токсичності при застосуванні інших препаратів, лікування рекомендується не розпочинати, крім тих випадків, коли очікувана користь застосування препарату перевищує ризик порушень функції печінки. У таких випадках потрібен моніторинг рівня печінкових ферментів.

*Порушення функції печінки.* Ітраконазол в основному метаболізується в печінці. Період напіввиведення ітраконазолу у хворих на цироз печінки дещо збільшений. Біодоступність препарату при пероральному прийомі у пацієнтів з цирозом печінки дещо зменшується. У цьому випадку може розглядатись питання щодо коректування дози.

*Порушення функції нирок.* Біодоступність ітраконазолу при пероральному прийомі у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку може розглядатись питання про коригування дози.

При виникненні периферичної нейропатії, яка спричинена прийомом препарату, лікування слід припинити.

*Застосування у пацієнтів літнього віку.* Оскільки клінічних даних про застосування препарату у пацієнтів літнього віку недостатньо, ітраконазол таким хворим можна призначати лише у тому випадку, коли можлива користь значно переважає над потенційним ризиком.

*Профілактика у пацієнтів з нейтропенією.* У клінічних дослідженнях найчастішим побічним ефектом ітраконазолу була діарея. Такий розлад шлунково-кишкового тракту може призвести до зниження абсорбції і може змінювати мікробіологічну флору, потенційно сприяючи грибковій колонізації. Слід бути обережними, припиняючи лікування у таких випадках.

*Перехресна чутливість.* Інформації про наявність перехресної гіперчутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими препаратами немає, проте слід з обережністю призначати Ітругар пацієнтам з гіперчутливістю до інших препаратів азолової групи.

*Втрата слуху.* Були повідомлення про тимчасову або стійку втрату слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. В деяких випадках втрата слуху відбувалась на фоні одночасного застосування з хінідином., який протипоказаний (див. розділ «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху необоротна.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Немає повідомлень про вплив препарату на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої. Якщо при лікуванні препаратом виникають порушення гостроти зору, сонливість, запаморочення, слід утриматися від керування транспортними засобами і роботи зі складними технічними пристроями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

*1. Лікарські засоби, що впливають на метаболізм ітраконазолу.*

Під час вивчення лікарської взаємодії з рифампіцином, рифабутином та фенітоїном було встановлено, що в цих випадках біодоступність ітраконазолу та гідроксіітраконазолу значно знижується, що

призводить до значного зменшення ефективності препарату. Таким чином, одночасний прийом ітраконазолу з цими препаратами, які є потенційними індукторами ферментів, не рекомендується. Дослідження взаємодії ітраконазолу з іншими індукторами ферментів, такими як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид, не проводились, але можуть очікуватись аналогічні взаємодії.

Оскільки ітраконазол в основному розщеплюється ферментом CYP3A4, потенційні інгібітори цього ферменту можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу. Прикладами можуть бути ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин.

## *2. Вплив ітраконазолу на метаболізм інших лікарських засобів.*

Ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ензимами родини цитохрому 3A. Результатом цього може бути посилення або пролонгування їх дії, включаючи побічні реакції. Після припинення лікування рівні ітраконазолу в плазмі знижуються поступово залежно від доз та тривалості лікування. Це слід брати до уваги при оцінці інгібуючого ефекту ітраконазолу на метаболізм препаратів, що призначаються одночасно.

Прикладами таких лікарських засобів є:

*Лікарські засоби, які не можна призначати під час лікування ітраконазолом.*

Астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левоцетилметадол (левометадиол), мізоластин, хінідин, пімозид, сертиндол та терфенадин протипоказані для одночасного застосування з препаратом, оскільки це може призвести до підвищення концентрації цих субстратів в плазмі, що, в свою чергу, може призвести до подовження інтервалу QT та рідких епізодів тріпотіння-мерехтіння.

Препарати, що розщеплюються ферментом CYP3A4 – інгібітори редуктази ГМГ-КоА, такі як аторвастатин, симвастатин та ловастатин.

Триазолам та пероральний мідазолам.

Алкалоїди маткових ріжків, такі як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін).

Елетриптан.

Нісолдипін.

При одночасному прийомі ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно бути обережними через підвищений ризик застійної серцевої недостатності. Крім того, до можливої фармакокінетичної взаємодії за участі метаболізуючого ензиму CYP3A4 блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити негативний інотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу.

*Лікарські засоби, при призначенні яких потрібен контроль за рівнем їх концентрації в плазмі, дією та побічними ефектами (при їх сумісному призначенні з ітраконазолом дозу зазначених препаратів, при необхідності, слід зменшувати):*

- пероральні антикоагулянти;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ритонавір, індинавір, саквінавір;
- деякі протипухлинні препарати, такі як алкалоїди барвінку рожевого (Vinca), бусулфан, доцетаксел та триметрексат;
- блокатори кальцієвих каналів, що розщепляються ферментом CYP3A4, такі як дигідропіридин та верапаміл;
- деякі імуносупресивні засоби: циклоспорин, такролімус, рапаміцин (також відомий як сиролімус);
- інші препарати: дигоксин, карбамазепін, буспірон, алфентаніл, алпрозолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, метилпреднізолон, ебастин, ребоксетин, будезонід, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон.

Взаємодія ітраконазолу з AZT (зидовудином) та флувастатином не виявлена.

Не спостерігалось впливу ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу та норетистерону.

*Вплив на зв'язування білка.*

Дослідження *in vitro* продемонстрували відсутність взаємодії при зв'язуванні з білками плазми між ітраконазолом та такими препаратами, як іміпрамін, пропранолол, діазепам, циметидин, індометацин, толбутамід, сульфаметазин.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Похідне триазолу, синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Механізм дії обумовлений інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До препарату чутливі: *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* та деякі інші мікроорганізми. Клінічний ефект препарату повною мірою проявляється через 2–4 тижні після закінчення терапії хворих на мікози шкіри та через 6–9 місяців після закінчення лікування пацієнтів з оніхомікозом (у міру зміни нігтів).

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування:* максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при прийомі препарату відразу після їжи. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація ітраконазолу в плазмі крові спостерігається через 2,5 години. При тривалому застосуванні стабільна концентрація ітраконазолу в плазмі крові досягається через 1–2 тижні і через 3–4 години після прийому останньої дози препарату становить: 0,4 мкг/мл – при прийомі 0,1 г препарату 1 раз на добу; 1,1 мкг/мл – при прийомі 0,2 г препарату 1 раз на добу, 2 мкг/мл при прийомі 0,2 г препарату 2 рази на добу.

*Розподіл:* 99,8% активної речовини зв'язується з білками плазми крові. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, при цьому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2 – 3 рази перевищує концентрацію ітраконазолу в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу в тканинах, які вміщують кератин, особливо в шкірі, в 4 рази перевищує концентрацію в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2 – 4 тижнів після закінчення 4-тижневого курсу лікування. Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиждень після початку лікування і зберігається не менше ніж протягом 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (меншою мірою) залози шкіри.

*Метаболізм:* ітраконазол метаболізується в печінці з утворенням великої кількості похідних, одне з яких – гідроксіітраконазол – має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*.

*Виведення:* виведення ітраконазолу з плазми крові двофазне, з кінцевим періодом напіввиведення 1 – 1,5 доби. Приблизно 35% прийнятої дози препарату виводиться з сечею у вигляді метаболітів протягом 1 тижня, з яких у незмінному стані виводиться менше 0,03%. З калом у незмінному стані виводиться приблизно 3 – 18% прийнятої дози препарату.

*Фармакокінетика в особливих клінічних випадках:* у пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю, а також у деяких пацієнтів з імуносупресією (наприклад, при СНІДі, нейтропенії, після трансплантації органів) біодоступність ітраконазолу може знижуватись.

**Фармацевтичні характеристики.****Основні фізико-хімічні властивості:**

тверді желатинові капсули з корпусом жовтого та кришкою зеленого кольорів чи навпаки (розмір 0); вміст капсули – пелети від білого до сірого кольору.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 4 або 15 капсул у блістері, по 1 блістеру у коробці.

**Назва та місцезнаходження заявника.** “Ананта Медікеар Лтд.”.  
Офіс 4, 59-60 Расселл Сквеар, Лондон, Сполучене Королівство.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 8 з 8. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України

**Категорія відпуску.** За рецептом.