

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

ІТРАКОН®
(ITRACON)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

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

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

желатинова капсула містить барвники: азорубін (Е 122) і жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протирибкові препарати для системного застосування.

Код АТС J02A C02.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками:

- вульвовагінальний кандидоз;
- дерматологічні/офтальмологічні грибкові захворювання: дерматомікоз, висівкоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;
- системні мікози: системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт): імуноослабленим пацієнтам та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи Ітракон® призначається лише у разі неефективності лікування іншими протирибковими препаратами;
- гістоплазмоз, споротрихоз, параксидіоїдоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози.

Противоказання.

Підвищена чутливість до ітраконазолу або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування:

- препаратів, що метаболізуються за участю ферменту СYP3A4 і здатних збільшити QT-інтервал, таких як астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадил), мізоластин, пімозид, хінідин, сертіндол та терфенадин. Одночасне застосування може призвести до підвищеного рівня концентрації цього субстрату у плазмі крові та спричинити подовження інтервалу QT і поодинокі випадки двонаправленої шлуночкової тахікардії;
- препаратів, метаболізованих з участю ферменту СYP3A4 інгібіторів редуктази ГМГ-КоА, таких як аторвастатин, ловастатин та симвастатин;
- триазоламу та перорального мідазоламу;
- препаратів алкалоїдів ріжків, таких як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін);
- елетриптан;
- нісолдипін.

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

Не слід застосовувати під час вагітності при відсутності життєвих показань.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Ітракон® одразу після прийому висококалорійної їжі.

Капсули слід ковтати цілими.

Вульвовагінальний кандидоз

200 мг 2 рази на добу 1 день або 200 мг 1 раз на добу 3 дні.

Дерматологічні/офтальмологічні захворювання

- *Висівкоподібний лишай:* 200 мг 1 раз на добу 7 днів.

- *Дерматомікози*: 200 мг 1 раз на добу 7 днів або 100 мг 1 раз на добу 15 днів.

При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад, епідермофітія кистей рук та стоп) 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. У таких випадках може знадобитися подвоєна доза.

- *Грибковий кератит*: 200 мг 1 раз на добу протягом 21 дня.

Онїхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами

| Локалізація онїхомікозів | ТИЖНІ | | | | |
|---|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| | 1 | 2-3-4 | 5 | 6-7-8 | 9 |
| Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг, як з ураженням на руках, так і без нього | По 200 мг 2 рази на добу | Не приймати Ітракон® | По 200 мг 2 рази на добу | Не приймати Ітракон® | По 200 мг 2 рази на добу |
| Ураження нігтьових пластинок тільки на руках | По 200 мг 2 рази на добу | Не приймати Ітракон® | По 200 мг 2 рази на добу | - | - |

Або безперервне лікування:

по 2 капсули на день (200 мг на добу) протягом 3 місяців.

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 | Підтримуюче лікування (див. «Особливості застосування») |
| Криптококовий менінгіт | 200 мг 2 рази на добу | від 2 місяців до 1 року | |
| 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.

Найбільш розповсюджені побічні реакції:

з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор;

з боку центральної нервової системи: головний біль;

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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 повідомлялося 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.

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

Слух та вестибулярний апарат: шум у вухах, тиніт, тимчасова або постійна втрата слуху.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, діарея, дисгезія.

Гепато-біліарна система: тяжка гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки гострої та фатальної печінкової недостатності), гепатит, зворотне 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: міалгія, артралгія.

Нирки та сечовивідні шляхи: полакіурія, нетримання сечі.

Репродуктивна система: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

Загальні порушення: набряки.

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування немає. Якщо трапилось випадкове передозування, слід вжити підтримувальних заходів. Протягом першої години після прийому внутрішньо слід промити шлунок. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування Ітракону® для лікування вагітних обмежений, тому під час вагітності препарат можна застосовувати тільки у випадку системного мікозу, який загрожує життю, якщо очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються з грудним молоком, тому в період годування груддю необхідно співвіднести можливий ризик для дитини з очікуваною користю для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

Діти.

Оскільки клінічних даних щодо застосування ітраконазолу дітям недостатньо, рекомендується призначати препарат пацієнтам цієї вікової групи тільки в тому випадку, коли очікувана користь від лікування значно переважає потенційний ризик.

Особливості застосування.

Препарат містить цукор, що слід враховувати при призначенні його хворим на цукровий діабет.

Застосування з іншими ліками. При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу в кишковому тракті з капсул Ітракон® погіршується. Пацієнти, які одночасно з Ітраконом® застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше двогодинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад, хворим на СНІД чи тим, які застосовують H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Ітракон® з напоями типу кола.

З огляду на фармакокінетичні особливості препарату, Ітракон® у капсулах не рекомендується для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

У хворих на СНІД, які лікувалися від системних мікозів, таких як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт) і які знаходяться у групі ризику розвитку рецидиву, необхідність підтримуючого лікування має розглянути лікар.

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

Порушення функції серця. Відомо, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням Ітракону®. Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори, як показання, 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; тяжкі захворювання легенів, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів необхідно поінформувати про ознаки застійної серцевої недостатності. Лікування слід проводити з обережністю. Під час лікування необхідно контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування Ітракону[®] необхідно припинити.

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

Порушення функції печінки. При застосуванні Ітракону[®] дуже рідко зустрічаються випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи гостру та фатальну печінкову недостатність. Зафіксовані побічні явища спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, або які лікувались за системними показаннями та/або приймали гепатотоксичні препарати. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі в перші тижні. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітракон[®]. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, підвищеної втомлюваності, абдомінального болю або темного забарвлення сечі. При наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або тим, які мали випадки печінкової токсичності при застосуванні інших препаратів, лікування рекомендується не розпочинати, крім тих випадків, коли очікуваний результат перевищує ризик розвитку порушень. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Біодоступність препарату при пероральному застосуванні у пацієнтів з цирозом печінки дещо зменшується, тому може знадобитися корекція дози.

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

Нейропатія. Лікування слід припинити при виникненні нейропатії, яка може бути пов'язана із застосуванням капсул Ітракон[®].

Пацієнти літнього віку. Оскільки клінічних даних про застосування ітраконазолу у пацієнтів літнього віку недостатньо, тому призначати препарат таким пацієнтам можна лише у тому випадку, коли очікувана користь від лікування значно перевищує потенційний ризик.

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 змінити мікробіологічну флору, потенційно сприяючи грибковій колонізації. Слід бути обережними, припиняючи лікування у таких випадках.

Перехресна чутливість. Інформації про наявність перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими препаратами немає. Проте слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з гіперчутливістю до інших препаратів азолового ряду.

Втрата слуху. Були повідомлення про тимчасову або стійку втрату слуху у пацієнтів, які приймають ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на фоні одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (дивись розділ «Протипоказання»). Слух зазвичай відновлюється після відміни препарату, однак у деяких пацієнтів втрата слуху була незворотною.

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

Враховуючи, що у чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення інші), на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що впливають на метаболізм ітраконазолу.

При одночасному застосуванні з рифампіцином, рифабутином та фенітоїном біодоступність ітраконазолу та гідроксиітраконазолу значно знижується, що призводить до значного зменшення ефективності препарату. Таким чином, одночасне застосування ітраконазолу з цими препаратами, які є потенційними індукторами ферментів, не рекомендується. Дослідження взаємодій ітраконазолу з іншими індукторами ферментів, такими як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид, не проводились, але можуть очікуватись аналогічні взаємодії.

Оскільки ітраконазол розщеплюється переважно ферментом СYP3A4, потенційні інгібітори цього ферменту можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу, наприклад, ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин.

Вплив ітраконазолу на метаболізм інших лікарських засобів.

ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ферментами типу цитохрому СYP3A4 (дивись розділ «Протипоказання»). Блокатори кальцієвих каналів можуть спричиняти негативний іотропний

ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу; ітраконазол може зменшувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів.

При одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно дотримуватись обережності. Лікарські засоби, при призначенні яких необхідний контроль за рівнем їх концентрації у плазмі крові, дією та побічними ефектами (при їх сумісному призначенні з ітраконазолом дозу зазначених препаратів при необхідності слід зменшувати):

- пероральні антикоагулянти;
- інгібітори ВІІ-протеази, такі як ритонавір, індинавір, саквінавір;
- деякі протипухлинні препарати, такі як алкалоїди барвінку рожевого (Vinca), бусульфан, доцетаксел та триметрексат;
- блокатори кальцієвих каналів, що розщеплюються ферментом CYP3A4, такі як дигідропіридин та верапаміл;
- деякі імуносупресивні засоби: циклоспорин, такролімус, рапаміцин (також відомий як сіролімус);
- деякі глюкокортикостероїди, такі як будесонід, дексаметазон, метилпреднізалон;
- дигоксин (через інгібування Р-глікопротеїну);
- інші препарати: карбамазепін, буспірон, алфентаніл, фентаніл, цилостазол, дизопірамід, галофантрин, алпрозолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, ебастин, ребоксетин, репаглінід, лоперамід.

Взаємодія ітраконазолу з зидовудином та флувастатином не виявлена.

Не спостерігалось впливу ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу та норетистерону.

Вплив на зв'язування білків.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ітраконазол – похідне триазолу. Активний щодо інфекцій, спричинених дерматофітами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* та іншими різновидами дріжджів та грибків. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол послаблює синтез ергостеролу, який є важливим компонентом клітинної мембрани гриба, інгібіція його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Фармакокінетика. Максимальна біологічна доступність ітраконазолу при прийомі внутрішньо спостерігається при застосуванні одразу після прийому висококалорійної їжі. Максимальний рівень у плазмі досягається через 3-4 години. Виведення з плазми двофазне з кінцевим періодом напіввиведення від 1 до 1,5 дня.

При тривалому застосуванні стабільна концентрація досягається за 1-2 тижні. Стабільні концентрації ітраконазолу у плазмі через 3-4 години після прийому лікарського засобу досягають 0,4 мг/мл (при прийомі 100 мг 1 раз на добу), 1,1 мг/мл (при прийомі 200 мг 1 раз на добу) та 2,0 мг/мл (при прийомі 200 мг 2 рази на добу).

Зв'язування ітраконазолу білками плазми становить 99,8 %.

Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо у шкірі, в 4 рази вище, ніж у плазмі, а його виведення залежить від регенерації епідермісу. Терапевтичні рівні препарату в шкірі після закінчення 4-тижневого курсу лікування зберігаються протягом 2-4 тижнів. Концентрації ітраконазолу виявляються в кератині нігтів вже через тиждень після початку лікування, зберігаються щонайменше протягом 6 місяців після завершення 3-місячного курсу терапії. Ітраконазол також міститься у виділеннях сальних залоз шкіри і в меншій кількості – в поті.

Рівень концентрації в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, м'язах у 2-3 рази перевищує відповідну концентрацію в плазмі.

Терапевтичні рівні у тканинах піхви зберігаються ще протягом 2 днів після припинення 3-денного курсу лікування в дозі 200 мг на добу та упродовж 3 днів після завершення одноденного курсу лікування в дозі 200 мг двічі на добу.

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів.

Одним із таких метаболітів є гідрокси-ітраконазол, який має *in vitro* порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію.

Виведення з калом вихідної лікарської речовини становить від 3 до 18 % прийнятої дози.

Виведення вихідної лікарської речовини нирками становить менш ніж 0,03 % дози.

Приблизно 35 % дози виводиться у вигляді метаболітів із сечею протягом 1 тижня.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: корпус капсули рожевого кольору, кришечка – блакитного кольору. Вміст капсули – гранули від майже білого до кремового кольору, сферичної форми.

Термін придатності: 3 роки.

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

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 5 капсул у блістері. По 3 блістери, вкладені в пачку.

По 6 капсул у блістері, вкладеному в пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Фармак».

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.