

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ІТРАКОНАЗОЛ**  
**(ITRACONAZOLE)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** ітраконазол (itraconazole);

4-[4-[4-[4-[[2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метоксі]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он];

**основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули № 0, з кришечкою білого кольору та корпусом блакитного кольору, що містять пелети білого або майже білого кольору, сферичної форми;

**склад:** 1 капсула містить пелет ітраконазолу в перерахуванні ітраконазол – 100 мг;

**оболонка капсул містить:** желатин, титану діоксид, барвники.

**Форма випуску.** Капсули.

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

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Ітраконазол синтетичний протигрибковий засіб з групи похідних триазолу. Має широкий спектр дії, механізм якої обумовлений порушенням синтезу ергостеролу - важливого компонента клітинної мембрани грибів, що виявляє вплив на ланостериндеметилазу - фермент, залежний від цитохрому Р-450. Активний відносно дерматофітів (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджових грибів, у т. ч. *Candida spp.* (включаючи *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*), пліснявих грибів (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*) та деяких інших мікроорганізмів.

*Фармакокінетика.* *Всмоктування.* Максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при застосуванні препарату відразу після їди. Після одноразового застосування максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3-4 години.

При тривалому застосуванні стабільна концентрація ітраконазолу в плазмі досягається через 1-2 тижні від початку лікування і через 3-4 години після застосування останньої дози препарату складає: 0,4 мкг/мл - при застосуванні 100 мг ітраконазолу 1 раз на добу; 1 мкг/мл - при застосуванні 200 мг препарату 1 раз на добу, 2 мкг/мл - при застосуванні 200 мг 2 рази на добу. З білками плазми зв'язується 99,8% активної речовини.

*Розподіл.* Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, причому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2 - 3 рази перевищує концентрацію в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу в тканинах, що містять кератин, особливо у шкірі, в 4 рази перевищує концентрацію в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2-4 тижнів після припинення 4-тижневого курсу лікування. Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиждень після початку лікування і триває принаймні протягом шести місяців після завершення трьохмісячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (у меншій кількості) залози шкіри.

*Метаболізм.* Ітраконазол метаболізується в печінці, переважно за участі СYP3A4, з утворенням великої кількості похідних, одне з яких - гідроксіітраконазол – виявляє протигрибкову дію майже на рівні ітраконазолу.

*Виведення.* Виведення з плазми двофазове. Кінцевий період напіввиведення 1-1,5 доби. Приблизно

35% від прийнятої дози препарату виводиться із сечею у вигляді метаболітів протягом 1 тижня, з них у незміненому вигляді виводиться менше 0,03%. З калом у незміненому вигляді виводиться близько 3-18% прийнятої дози препарату.

У пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю, а також у деяких пацієнтів з імуносупресією (СНІД, нейтропенія, трансплантація органів) біодоступність ітраконазолу може знижуватися.

**Показання для застосування.** Лікування мікозів, спричинених чутливими до препарату збудниками, у тому числі:

- гінекологічні захворювання - вульвовагінальний кандидоз, хронічний рецидивуючий грибковий вульвовагініт;
- дерматологічні захворювання - висівкоподібний лишай, дерматомікоз;
- офтальмологічні захворювання - грибковий кератит;
- оральні кандидози;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами, дріжджовими і пліснявими грибами;
- системні мікози - системний аспергільоз, кандидоз, криптококоз (у тому числі криптококовий менінгіт), гістоплазмоз, споротрихоз, паракондідіоз, тропічні мікози та інші системні мікози, що рідко зустрічаються.

**Спосіб застосування та дози.** Ітраконазол слід застосовувати внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат бажано застосовувати після їди. Рекомендовані дози препарату, залежно від показань, представлені у Таблиці 1.

*Таблиця 1*

<b>Показання для застосування</b>	<b>Доза та тривалість застосування</b>
Вульвовагінальний кандидоз	по 200 мг два рази на добу протягом 1 доби або по 200 мг один раз на добу протягом 3 діб
Хронічний рецидивуючий грибковий вульвовагініт	по 100 мг два рази на добу протягом 6-7 діб; потім протягом 3-6 менструальних циклів по 100 мг у перший день циклу
Дерматомікози	по 200 мг один раз на добу протягом 7 діб або по 100 мг один раз на добу протягом 15 діб
Висівкоподібний лишай	по 200 мг один раз на добу протягом 7 діб
Ураження ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад, епідермофітія кистей рук та ступенів) потребують додаткового лікування дозами по 200 мг протягом 7 діб або дозами по 100 мг на добу протягом 30 діб	
Грибковий кератит	по 200 мг один раз на добу протягом 21 доби
Оральний кандидоз	по 100 мг один раз на добу протягом 15 діб

Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з вадами імунної системи (СНІД, нейтропенія, трансплантація органів). У таких випадках може знадобитись подвоєння дози.

При лікуванні оніхомікозів можливо проводити безперервне лікування або пульс-терапію.

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

Один курс пульс-терапії: препарат призначають у дозі 200 мг два рази на добу протягом 7 діб.

При ураженні нігтів тільки на руках проводять 2 курси лікування: 1 тиждень застосування препарату, три тижні перерви між курсами. При ураженні нігтів на ногах (незалежно від того, чи вражені нігті на руках) проводять три курси лікування: 1 тиждень застосування препарату, три тижні перерви між курсами. Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів.

Схема пульс-терапії представлена в Таблиці 2.

*Таблиця 2*

Локалізація оніхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на ногах, як з ураженням на руках, так і без нього	1-й курс	Тижні, вільні від застосування ітраконазолу	2-й курс	Тижні, вільні від застосування ітраконазолу	3-й курс
Ураження нігтьових пластинок тільки на руках	1-й курс	Тижні, вільні від застосування ітраконазолу	2-й курс	-	-

Виведення ітраконазолу з тканини шкіри або нігтів відбувається повільніше, ніж з плазми. Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2-4 тижні після припинення курсу лікування інфекції шкіри та через 6-9 місяців після припинення лікування інфекції нігтьових пластинок. Режим дозування ітраконазолу при системних мікозах представлений у Таблиці 3.

Таблиця 3

Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергільози	по 200 мг один раз на добу	2-5 місяців	Збільшення дози до 200 мг два рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидози	по 100-200 мг один раз на добу	від 3 тижнів до 7 місяців	
Криптококоз (без ознак менінгіту)	по 200 мг один раз на добу	від 2 місяців до 1 року	-
Криптококовий менінгіт	по 200 мг два рази на добу		Підтримуюче лікування - 200 мг один раз на добу до 8 місяців
Гістоплазмози	по 200 мг один або два рази на добу	8 місяців	-
Споротрихоз	по 100 мг один раз на добу	3 місяці	-
Паракокцидіодомікози	по 100 мг один раз на добу	6 місяців	-
Хромомікози	по 100-200 мг один раз на добу	6 місяців	-
Бластомікози	від 100 мг один раз на добу до 200 мг два рази на добу	6 місяців	-

**Побічна дія.** Лікування ітраконазолом звичайно сприймається організмом добре. Найбільш розповсюдженими побічними реакціями є реакції з боку травного тракту, диспепсія, нудота, біль у животі, запор. Інші побічні реакції, що можуть виникати: головний біль, оборотне зростання активності печінкових ферментів, гепатит, менструальні розлади, запаморочення, алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк), периферична нейропатія та синдром Стівенса-Джонсона, алопеція, гіпокаліємія, застійна серцева недостатність, набряк легень. Дуже поодинокими є випадки серйозної гепатотоксичності, включаючи поодинокі випадки гострої та фатальної печінкової недостатності.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до ітраконазолу або інших компонентів препарату; перший триместр вагітності, період лактації, дитячий вік.

**Передозування.** Повідомлень про випадки передозування препарату не було.

*Лікування:* підтримуюча терапія. Протягом першої години після внутрішнього застосування препарату потрібно промити шлунок, можна призначити активоване вугілля. Гемодіаліз є неефективним. Специфічного антидоту не існує.

**Особливості застосування.** Ітраконазол має негативний інотропний ефект. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Препарат не слід застосовувати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі, за винятком випадків, коли можлива користь від препарату перевищує потенційний ризик. Слід брати до уваги такі фактори при індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик: серйозність показань, режим дозування, наявність серцевих захворювань (ішемічна хвороба серця, ураження клапанів серця), захворювання легенів (обструктивні ураження легенів), ниркова недостатність, інші захворювання, що супроводжуються набряками. Пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, при появі яких, під час курсу лікування, застосування ітраконазолу слід припинити.

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко виникають випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи, гостру та фатальну печінкову недостатність, яка спостерігалась у пацієнтів, що раніше мали захворювання печінки, лікувались за систематичними показаннями та/або застосовували гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику з боку печінкових захворювань. Випадки гепатотоксичності спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі і перших тижнів.

Багато проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які застосовують ітраконазол. При появі ознак або симптомів гепатиту, таких як анорексія, нудота, блювання, втома, абдомінальний біль, забарвлення сечі у темно-жовтий колір, необхідно терміново припинити лікування і провести дослідження функції печінки. Пацієнтам з підвищеною активністю печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або тим, які мали випадки гепатотоксичності при застосуванні інших препаратів, лікування рекомендується не розпочинати, за винятком тих випадків, коли очікуваний результат перевищує ризик порушень з боку печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів. У пацієнтів з цирозом печінки або порушеннями функції нирок, біодоступність препарату може зменшуватися, тому може бути доцільним корегування дози.

Жінкам дітородного віку в період лікування препаратом і до настання першої менструації після його завершення рекомендується застосовувати ефективні контрацептивні засоби.

*Застосування в педіатрії.* Недостатньо клінічних даних, щоб рекомендувати препарат для широкого застосування в педіатричній практиці.

*Застосування при вагітності та в період лактації.* Застосування препарату в період вагітності можливе тільки при системних мікозах, якщо очікуваний ефект від терапії перевищує потенційний ризик для плоду. Під час лікування ітраконазолом слід припинити годування груддю.

Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлункового соку або з ахлоргідрією (наприклад, хворим на СНІД, або тим, хто застосовує H<sub>2</sub>-блокатори або інгібітори протонної помпи) рекомендується застосовувати капсули Ітраконазолу з колою. Антацидні препарати, такі як алюмінію гідроксид, приймають не раніше, ніж через 2 години після застосування ітраконазолу.

При виникненні нейропатії, спричиненій застосуванням ітраконазолу, лікування слід припинити. Необхідно обережно призначати препарат, пацієнтам, які мають підвищену чутливість до інших препаратів азолової групи.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Ітраконазол потенційно небезпечний щодо важливих клінічних проявів взаємодії з іншими лікарськими засобами.

*Лікарські засоби, що впливають на метаболізм ітраконазолу.* Одночасне застосування препаратів, які

є потенційними індукторами ферментних систем печінки (рифампіцин, рифабутин та фенітоїн) не рекомендується, оскільки вони істотно знижують біодоступність ітраконазолу, що призводить до значного зменшення ефективності препарату. Дослідження взаємодії ітраконазолу з іншими індукторами ферментів, такими як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид не проводились, але можна очікувати аналогічної взаємодії. Оскільки ітраконазол в основному розщеплюється ферментом CYP3A4, потенційні інгібітори цього ферменту можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу, наприклад, такі препарати, як ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин.

*Вплив ітраконазолу на метаболізм інших лікарських засобів.* Ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ферментами родини цитохрому 3A, посилюючи або пролонгуючи їх дію, включаючи побічні реакції. Після припинення лікування рівні ітраконазолу в плазмі поступово знижуються, залежно від доз та тривалості лікування, що слід враховувати при оцінці інгібуючого ефекту ітраконазолу на метаболізм препаратів, які призначаються одночасно.

Препарати, які не можна призначати під час лікування ітраконазолом, - терфенадин, астемізол, мізоластин, цизаприд, триазолам, пероральний мідазолам, дофетилід, хінідин, пімозид, препарати, що розщеплюються ферментами CYP3A4 - інгібітори редуктази ГМГ-КоА, такі як симвастатин та ловастатин.

Блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити негативний іотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу; ітраконазол може зменшувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів, тому при одночасному призначенні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно дотримуватись обережності.

Лікарські засоби, при призначенні яких необхідний контроль за їх концентрацією у плазмі, дією та побічними ефектами: при одночасному призначенні з ітраконазолом при необхідності слід зменшувати дозу пероральних антикоагулянтів, інгібіторів ВІЛ-протеази (ритонавір, індинавір, саквінавір), деяких протипухлинних препаратів (таких як алкалоїди барвінку рожевого (Vinca), бусульфан, доцетаксел та триметрексат), блокаторів кальцієвих каналів, що розщеплюються ферментом CYP3A4 (дигідропіридин, верапаміл), деяких імуносупресивних засобів (циклоспорин, такролімус, рапаміцин), інших препаратів (дигоксин, карбамазепін, буспірон, алфентаніл, алпразолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, метилпреднізолон, ебастин, ребоксетин).

Взаємодія ітраконазолу із флувастатином та зидовудином не виявлена. Не спостерігалось впливу ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу та норетистерону.

Відсутня взаємодія при зв'язуванні з білками плазми між ітраконазолом і препаратами іміпрамін, пропранолол, діазепам, циметидин, індометацин, толбутамід, сульфаметазин. Антацидні препарати, такі як алюмінію гідроксид, застосовуються не раніше, ніж через 2 години після застосування ітраконазолу.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C.

Термін придатності - 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 4 або 15 капсул у блістері, № 4(1x4) або № 15 (1x15) або №30 (2x15) у картонній пачці.

**Виробник.** ТОВ „Фарма Лайф“.

**Адреса.** вул. Д. Апостола, 2, м. Львів, Україна, 79040.