

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ІТРАКОНАЗОЛ
(ITRACONAZOLE)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: itraconazole; 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-діхлорфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропил)-3H-1,2,4-тріазол-3-он;

основні фізико-хімічні властивості: тверді, желатинові капсули розміру „0” з білим корпусом та червоною кришечкою, які містять пелети майже білого кольору;

склад: 1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: зерна нонпарель (цукор сферичний), барвники: понсо 4R (E 110), еритрозин (E 127).

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування.

Код АТС J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Протигрибковий засіб, похідне триазолу. Має широкий спектр дії. Механізм дії пов'язаний з порушенням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибків. Активний відносно дерматофітів (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton floccosum*); дріжджових і дріжджоподібних грибів (*Cryptococcus neoformans*, *Pitysporum*, *Candida* зокрема *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), а також *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*.

Клінічні результати лікування препаратом спостерігаються вже через 2 - 4 тижні після закінчення терапії у випадку мікозів шкіри та через 6 - 9 місяців після закінчення терапії – у випадку оніхомікозів (у разі відростання нігтів).

Фармакокінетика.

Зсмоктування. Максимальна біодоступність ітраконазолу відмічається у тому випадку, коли препарат застосовують одразу після прийому висококалорійної їжі. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація (С_{max}) ітраконазолу в плазмі спостерігається через 3 - 4 год.

Розподіл. При тривалому застосуванні препарату в дозі 100 мг 1 раз на добу С_{max} ітраконазолу в плазмі досягається через 1 - 2 тижні і становить (через 3 - 4 год після прийому останньої дози препарату) 0,4 мкг/мл; 1,1 мкг/мл – при прийомі в дозі 200 мг 1 раз на добу; 2 мкг/мл – при прийомі в дозі 200 мг 2 рази на добу.

Зв'язування з білками плазми становить 99,8%. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму. Концентрація ітраконазолу в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах в 2 - 3 рази перевищує його концентрацію в плазмі. Накопичення ітраконазолу в тканинах, які містять кератин, особливо у шкірі, в 4 рази перевищує його накопичення в плазмі. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2 - 4 тижнів після закінчення 4-тижневого курсу терапії. Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиждень від початку лікування і зберігається протягом 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Терапевтичні концентрації в тканинах піхви зберігаються протягом 2-ох днів після закінчення 3-денного курсу лікування в дозі 200 мг на добу та 3-ох днів після одноденного курсу лікування в дозі 200 мг 2 рази на добу. Виділення також відбувається з секретом сальних та потових залоз шкіри.

Метаболізм. Ітраконазол метаболізується в печінці з утворенням великої кількості метаболітів, один з яких – гідроксіітраконазол – чинить, як і ітраконазол, протигрибкову дію *in vitro*.

Виведення. Виведення препарату з плазми крові відбувається двофазово з кінцевим періодом напіввиведення 1 - 1,5 дня. Приблизно 35% дози виводиться нирками у вигляді метаболітів протягом 1-го тижня; у незміненому вигляді виводиться менше 0.03%. З калом у незміненому вигляді виводиться приблизно 3 - 18% дози.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках. У пацієнтів з нирковою недостатністю, а також у деяких пацієнтів з порушенням імунітету (наприклад, при ВІЛ-інфекції, після трансплантації органів, чи в випадку нейтропенії) біодоступність препарату може знижуватися. У пацієнтів з цирозом печінки біодоступність ітраконазолу знижена, $T_{1/2}$ підвищений.

Показання для застосування. Мікози, спричинені чутливими до препарату збудниками:

- вульвовагінальний кандидоз;
- мікози шкіри, порожнини рота, очей (зокрема висівкоподібний лишай, дерматомікози, грибовий кератит, кандидозний стоматит);
- оніхомікоз, викликаний дерматофітами та/чи дріжджами;
- системні мікози (зокрема системний аспергільоз, кандидоз, криптококоз, зокрема криптококовий менінгіт, гістоплазмоз, споротрихоз, параконцидіоз, бластомікоз).

Спосіб застосування та дози. При вульвовагінальному кандидозі призначають в дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 1-го дня або в дозі 200 мг 1 раз на добу протягом 3-х днів.

При висівкоподібному лишай – по 200 мг 1 раз на добу протягом 7 днів. При дерматомікозах – по 100 мг 1 раз на добу протягом 15 днів. У разі ураження тканин з великою кількістю кератину, таких як шкіра кистей та ступнів, проводять додаткове лікування у тій самій дозі протягом 15 днів. При кандидозі порожнини рота – по 100 мг 1 раз на добу протягом 15 днів. При грибовому кератиті – по 200 мг 1 раз на добу протягом 21 дня.

При оніхомікозі препарат призначають у вигляді пульс-терапії чи у вигляді безперервного лікування. Один курс пульс-терапії – ітраконазол призначають по 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. При ураженнях нігтьових пластинок ступнів (незалежно від наявності чи відсутності ураження нігтів на руках) проводять 3 курси лікування (препарат приймається протягом тижня, потім робиться 3-тижнева перерва). При ураженні нігтьових пластинок рук проводять два курси лікування (1 тиждень приймання препарату, 3 тижні перерва). При безперервному лікуванні ітраконазол призначають по 200 мг 1 раз на добу протягом 3-х місяців.

При системному аспергільозі – по 200 мг 1 раз на добу протягом 2 - 5 місяців; за необхідності дозу препарату збільшують до 200 мг 2 рази на добу. При системному кандидозі – по 100 - 200 мг 1 раз на добу протягом 3-х тижнів - 7 місяців, за потреби дозу препарату підвищують до 200 мг 2 рази на добу.

При системному криптококозі у разі, якщо немає ознак менінгіту, препарат призначають по 200 мг 1 раз на добу. При криптококовому менінгіті – по 200 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії препарат призначають по 200 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування - від 2 місяців до 1 року.

При гістоплазмозі препарат призначають в дозі від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу протягом 8 місяців.

При споротрихозі – по 100 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців. При параконцидіозі (параконцидіодомікозі) – по 100 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців.

При хромомікозі – по 100-200 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців. При бластомікозі препарат призначають в дозі від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців. У деяких пацієнтів з порушеним імунітетом (наприклад, при ВІЛ-інфекції, після трансплантації органів або у разі нейтропенії) може виникнути потреба у збільшенні дози препарату.

Препарат потрібно застосовувати відразу після прийому висококалорійної їжі; капсули ковтають цілими.

Побічна дія.

З боку травної системи: явища диспепсії, нудота, біль у животі, запор, транзиторне підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові; у деяких випадках при тривалому застосуванні – гепатит.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення; у деяких випадках - периферичні нейропатії.

Алергічні реакції: шкірний свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

Дерматологічні реакції: висипи; у деяких випадках при тривалому застосуванні – випадання волосся; в окремих випадках – синдром Стівенса-Джонсона.

Інші: в окремих випадках при тривалому застосуванні – дисменорея, гіпокаліємія. Надходили повідомлення про виникнення набряків, застійної серцевої недостатності і набряку легень.

Протипоказання. Застосування ітраконазолу разом з терфенадином, астемізолом, мізоластином, цизапридом, дофетилідом, хінідином, пімозидом, симвастатином, ловастатином, мідазоламом, триазоламом.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Вагітність і годування груддю. При вагітності ітраконазол застосовують лише при системних мікозах, коли очікуваний ефект від терапії перевищує потенційний ризик для плода.

За необхідності тривалого застосування ітраконазолом у період лактації потрібно вирішити питання про припинення годування груддю.

Жінкам дітородного віку в період прийому препарату рекомендовано застосовувати контрацептивні засоби.

У ході експериментальних досліджень встановлено, що ітраконазол має ембріотоксичну дію і спричиняє аномалії розвитку плода.

Дитячий вік.

Передозування. Інформації про передозування ітраконазолу донині немає.

При випадковому передозуванні потрібно промити шлунок (протягом першої години після прийому препарату), прийняти активоване вугілля. Ітраконазол не виводиться за допомогою гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Особливості застосування. У пацієнтів з підвищеним рівнем трансаміназ у плазмі крові препарат призначають тільки в тих випадках, коли очікуваний ефект лікування перевищує можливий ризик ураження печінки. У пацієнтів з цирозом печінки і/або з порушенням функції нирок препарат застосовують під контролем рівня ітраконазолу в плазмі і, за необхідності, коригують дозу ітраконазолу. При призначенні препарату потрібно враховувати, що він здатний вступати в клінічно значущий зв'язок з іншими препаратами. Ітраконазол з обережністю призначають пацієнтам з підвищеною чутливістю до інших азолів.

Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлункового соку (наприклад, хворим на СНІД, або тим, які застосовують блокатори гістамінових H₂-рецепторів) рекомендують приймати препарат разом із газованою водою. Інтервал між прийомом антацидних препаратів і ітраконазолу повинен становити не менш 2-х год.

При виникненні периферичної нейропатії, якщо вона зумовлена прийомом препарату, його потрібно відмінити.

При дослідженнях застосування ітраконазолу в формі для внутрішньовенного введення, яке проводилось на здорових добровольцях, відмічалось минуше безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, яке нормалізувалось до наступної інфузії препарату. Клінічна значущість отриманих даних для пероральних лікарських форм не відома.

Виявилось, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Є відомості про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язані з прийомом ітраконазолу. Тому пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (у тому числі в анамнезі) приймати препарат потрібно лише у тих випадках, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.

При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід брати до уваги такі фактори, як серйозність показань, режим дозування та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Фактори ризику включають наявність захворювань серцево-судинної системи

(ішемічна хвороба серця, ураження клапанів), тяжкі захворювання легень (у тому числі хронічні обструктивні захворювання), хронічна ниркова недостатність чи інші захворювання, які супроводжуються набряками. Таких пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки серцевої недостатності. При появі подібних ознак чи симптомів під час курсу лікування прийом препарату необхідно припинити. При одночасному прийомі ітраконазолу з блокаторами кальцієвих каналів слід дотримуватись обережності.

Контроль лабораторних показників. У разі проведення більш ніж одномісячної терапії, необхідно контролювати показники функції печінки. Контроль показників функції печінки необхідний також в тих випадках, коли у пацієнта, який приймає препарат, розвиваються анорексія, нудота, блювання, підвищена втомлюваність, біль у животі чи змінюється колір сечі (стає більш темним). При виявленні порушень функції печінки препарат відмінюють.

Застосування в педіатрії. Клінічних даних щодо застосування препарату у дітей недостатньо, тому не слід призначати препарат дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні ітраконазолу і препаратів, які індукують ферментні системи печінки (наприклад, рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, карбамазепін, ізоніазид) істотно знижується біодоступність ітраконазолу. При одночасному застосуванні ітраконазолу з інгібіторами цитохрому СYP 3A4 (ритонавір, індинавір, кларитроміцин, еритроміцин) біодоступність ітраконазолу підвищується. При одночасному застосуванні з препаратами, метаболізм яких здійснюється за участі ензимів типу цитохрому P450 3A (терфенадин, астемізол, мізоластин, цизаприд, мідазолам (для внутрішнього застосування), триазолам, дофетилід, хінідин, пімозид, симвастатин, ловастатин), можливе посилення та/або подовження їхніх ефектів. Блокатори кальцієвих каналів можуть викликати негативний інотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу, ітраконазол може знижувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів (за необхідності одночасного застосування потрібно дотримуватись обережності). При одночасному застосуванні ітраконазолу з непрямыми антикоагулянтами, ритонавіром, індинавіром, саквінавіром, бусульфаном, доцетакселом, триметрексатом, алкалоїдами барвінка рожевого, циклоспорином А, блокаторами кальцієвих каналів (дигідропіридин, верапаміл), рапаміцином, такролімусом, дигоксином, карбамазепіном, буспіроном, алфентанілом, алпрозоламом, бротизоламом, мідазоламом внутрішньовенно, рифабутином, метилпреднізолоном, ебастином, рибокситином можлива зміна їх рівнів у плазмі, фармакологічної дії і побічних ефектів. Тому необхідно контролювати рівні вищевказаних препаратів у плазмі крові і за потреби знижувати дозу. При одночасному застосуванні ітраконазолу з зидовудином, флувастатином, етинілестрадіолом чи норетистероном істотної взаємодії не відмічено.

Умови та термін зберігання. Зберігати в сухому, темному, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 4 або по 15 капсул у блістері; 1 блістер у картонній коробочці.

Виробник. Русан Фарма Лтд (Індія).

Адреса. 58-Д, Говт. Інд. Істейт, Чаркоп, Кандівалі (Вест), Мумбай-400067, Індія.