

Ітракон

Склад.

діюча речовина: itraconazole;

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

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

Склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), азорубін (Е 122), індигокармін (Е 132).

Лікарська форма.

Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 0 або № 1. Корпус капсули рожевого кольору, кришечка - блакитного кольору. Вміст капсули - гранули від майже білого до кремового кольору, сферичної форми.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТС J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол - похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу в клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Щодо ітраконазолу, граничні значення були встановлені тільки для *Candida spp.* при поверхневих микотических інфекціях (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI такі: чутливі $\leq 0,125$; чутливі дозозалежні 0,25-0,5 і резистентні ≥ 1 мкг / мл. Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибів.

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини в концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг / мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* і *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*;

Fonsecaea spp .; Cladosporium spp .; Blastomyces dermatitidis; Coccidioides immitis; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffeii і інші різновиди дріжджів і грибків.

Candida krusei, Candida glabrata та Candida tropicalis в загальному є найменш чутливими видами Candida, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу in vitro.

Головними типами грибків, що не пригнічуються ітраконазолом, є зігоміцети (Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp., I Absidia spp.), Fusarium spp., Scedosporium proliferans і Scopulariopsis spp.

Резистентність до азолам розвивається повільно і зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Механізми, які вже описані, включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації в ERG11, які призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу і / або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме - видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася в межах різновиду Candida, проте резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомлялося про ітраконазол-резистентних штаммах Aspergillus fumigatus.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики. Пік концентрації в плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається в межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється в плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій, як правило, досягається протягом 15 днів, зі значеннями C_{max} 0,5 мкг / мл, 1,1 мкг / мл і 2,0 мкг / мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу і 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу в загальному варіює від 16 до 28 годин після одноразової дози і збільшується до 34-42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який практично не виявляється в плазмі крові протягом 7-14 днів, в залежності від дози і тривалості лікування. Середній плазмовий кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл / хв. Завдяки насиченому печінковому метаболізму при більш високих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

Абсорбція.

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються протягом 2-5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55%. Максимальна біодоступність при застосуванні всередину спостерігається при застосуванні препарату відразу після прийому висококалорійної їжі.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, пацієнтів, які застосовують препарати - супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргидрией, викликаної певними хворобами (див. Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Абсорбція ітраконазолу натщесерце у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули ітраконазолу застосовують з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичної колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул ітраконазолу натщесерце з недієтичної колою після застосування ранітидину, антагоніста H₂-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була порівнянною такий, яка спостерігалася після застосування капсул ітраконазолу окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування капсул нижче, ніж після застосування розчину орального у тій же дозі (див. Розділ «Особливості застосування»).

Розподіл.

Велика частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8%), альбумін є головним сполучною компонентом (99,6% для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Тільки 0,2% ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Передбачуваний обсяг розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його широке розподіл в тканинах: концентрації в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці і м'язах були в 2-3 рази вище ніж концентрації в плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке в плазмі крові. Концентрації в спинно-мозкової рідини значно нижче, ніж в плазмі крові, однак була продемонстрована ефективність проти інфекцій, які локалізуються в спинно-мозкової рідини.

Біотрансформація.

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 - головний фермент, задіяний в процесі метаболізму ітраконазолу. Головним метаболітом є гідроксиітраконазол, що має порівнянне з ітраконазолом протигрибкові дію *in vitro*. Концентрації гідрокси-ітраконазолу в плазмі приблизно в 2 рази вище концентрацій ітраконазолу.

Виведення.

Приблизно 35% ітраконазолу виводиться у вигляді неактивних метаболітів з сечею і близько 54% - з калом протягом 1 тижня після застосування дози розчину орального. Виведення ітраконазолу і активного метаболіту гідрокси-ітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менше 1% дози. Виведення незміненого речовини з калом варіює від 3 до 18%.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність.

Ітраконазол метаболізується в печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсули 100 мг) було проведено серед 6 здорових і 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлено статистично значиме зменшення середнього значення C_{max} (47%) і збільшення в 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37 ± 17 в порівнянні з 16 ± 5 годин) у пацієнтів з цирозом у порівнянні зі здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу, на підставі AUC, можна було порівняти в обох групах.

Немає доступних даних щодо тривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом.

Ниркова недостатність.

Дані про застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведено в 3 групах пацієнтів з порушеннями функцій нирок (уремія: $n = 7$, гемодіаліз: $n = 7$, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: $n = 5$). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл / хв.} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо знижена в порівнянні з параметрами здорових пацієнтів. Дане дослідження не продемонструвало якогось важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації в порівнянні з тимчасовими профілями показали істотну міжсуб'єктних варіабельність у всіх 3 групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середні значення кінцевого періоду напіввиведення у пацієнтів з легкими (CrCl 50-79 мл / хв.), Помірними (CrCl 20-49 мл / хв.) І важкими (CrCl <20 мл / хв.) Порушеннями функцій нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42-49 годин в порівнянні з 48 годинами у пацієнтів з порушеннями функцій нирок і здорових добровольців відповідно). Загальні концентрації ітраконазолу на підставі AUC були знижені у пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функцій печінки (на 30% і 40% відповідно), в порівнянні зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних про тривалому застосуванні ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій нирок. Діаліз не має впливу на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідрокси-ітраконазолу.

Діти.

Дані про застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження за участю дітей і підлітків від 5 місяців до 17 років проводилися із застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального і розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози із застосуванням капсул і розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг / кг / добу, режим дозування 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг / кг у вигляді інфузії або 2,5 мг / кг у вигляді інфузій 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значну залежність AUC ітраконазолу, загального кліренсу від

віку, однак була відзначена слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, Стах і кінцевим виведенням. Передбачуваний кліренс і об'єм розподілу були залежними від маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Кандидоз;
- висівковий лишай;
- дерматомікози, викликані чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматофітія стоп, пахової дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;
- орофарингіальний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та / або дріжджами;
- гістоплазмоз;
- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути обумовлено присутньою патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату):
- аспергільоз і кандидоз;
- криптококоз (включно з криптококовий менінгіт): лікування іммуноослаблених пацієнтів з криптококозом і всіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;
- підтримуюча терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою попередження рецидиву присутньої грибової інфекції.
- Ітракон також призначається для профілактики грибової інфекції у пацієнтів з тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Капсули Ітракон протипоказані пацієнтам з відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних речовин.

Протипоказано одночасне застосування Ітракон і субстратів CYP3A4. Одночасне застосування може викликати підвищення концентрацій цих лікарських засобів в плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних і побічних реакцій і станів, які можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрікулярну тахіаритмію, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним результатом. Дані лікарські засоби перераховані в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Не рекомендують капсул Ітракон пацієнтам з шлуночкової дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. Розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати капсули Ітракон під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол в свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 і P-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму і можливої необхідності корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію препарату в плазмі крові.

Лікарські засоби, що знижують кислотність шлунка (препарати, що нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-рецепторів і інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижченаведених лікарських засобів і капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, капсули Ітракон слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недиєтичних кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад, алюмінію гідроксид) слід застосовувати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після застосування капсул Ітракон;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності і в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу і гідроксиітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також в підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також в підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- противірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід починати застосування вищевказаних ліків за 2 тижні до, протягом, і протягом 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно

перевищує потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності і збільшити в разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію препарату в плазмі крові.

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: ритонавір-посилений дарунавір, ритонавір-посилений фосампренавір, індинавір, ритонавір (також в підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежити на наявність симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу і в разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію препарату в плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол.

Ітраконазол і його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, і транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може привести до збільшення концентрації цих ліків і / або їх метаболітів в плазмі крові. Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту і виникнення побічних реакцій. Протипоказано призначення ітраконазолу і ліків, які метаболізуються CYP3A4 і подовжують інтервал QT, оскільки це може привести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків з летальним результатом. Після припинення лікування, концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється в плазмі крові, протягом від 7 до 14 днів, залежно від дози і тривалості лікування. У пацієнтів з цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміна препарату повинна бути поступовою. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповані в наступні категорії:

- Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.
- Чи не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно і протягом 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, крім випадків, коли користь від лікування перевищує можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, таких пацієнтів слід ретельно обстежити на появу симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу і в разі

необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

- Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендований у разі одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежити щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу і в разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію препарату в плазмі крові.

Приклади ліків, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені в таблиці з відповідними рекомендаціями.

Класс лекарственных средств	Противопоказано	Не рекомендовано	Применять с осторожностью
<i>Альфа-блокаторы</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетические</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>Противосудорожные</i>		Карбамазепин ^а	
<i>Противодиабетические</i>			Репаглинид, саксаглиптин
<i>Антигельминтные и противопрозоидные</i>	Галофантрин		Празиквантел
<i>Антигистаминные</i>	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
<i>Против мигрени</i>	Алкалоиды спорыньи, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэрготамин (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, триазолам		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
---------------	---	----------	--

Одновременное применение итраконазола с мелоксикамом 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 проводились только с участием взрослых добровольцев

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість. Немає даних про перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні капсул Ітракон пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце.

У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; вона відновлювалася перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол має негативний ефектом, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної з його застосуванням. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вище при загальній добовій дозі 400 мг, ніж серед повідомлень з меншою добовою дозою, таким чином, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам з наявністю серцевої недостатності або в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь / ризик слід враховувати такі фактори, як тяжкість показання, режим дозування, тривалість лікування (загальна добова доза) і індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; важкі захворювання легенів, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід поінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю і контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих

симптомів під час курсу лікування застосування препарату Ітракон необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, який може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності (див. Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку.

При застосуванні капсул ітраконазолу дуже рідко спостерігалися випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи випадки гострої печінкової недостатності з летальним результатом. В основному ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системним показаннями, мали інші серйозні захворювання і / або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювання печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітракон. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювоти, стомлюваності, болі в животі або потемніння сечі. При наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам з підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок дії інших препаратів лікування починають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Зниження кислотності шлунка.

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул погіршується. Пацієнти, які одночасно з Ітракон застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлогідрією, наприклад хворим СНІД або тим, хто приймає H₂-блокатори, або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Ітракон з напоями типу кола.

Пацієнти похилого віку.

Клінічні дані про застосування капсул ітраконазолу пацієнтам похилого віку обмежені. Капсули Ітракон слід застосовувати пацієнтам похилого віку, якщо тільки користь від застосування перевищує потенційний ризик.

Порушення функції печінки.

Доступні обмежені дані про застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Доступні обмежені дані про застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції нирок. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. В цьому випадку може розглядатися питання про коригування дози.

Втрата слуху.

Були повідомлення про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю.

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, хворі з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність капсул Ітракон може бути знижена.

Пацієнти з системними грибковими інфекціями, безпосередньо загрожують життю. Через фармакокінетичних властивостей (див. Розділ «Фармакокінетика») капсули Ітракон не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, викликаних системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД. Для пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (менінгеальний або неменінгеальний), і у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримуючого лікування.

Нейропатія. При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу, слід припинити лікування.

Розлади вуглеводного обміну. Пацієнти з рідкісними спадковими хворобами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтазної недостатністю не повинні застосовувати це лікарські засіб.

Перехресна резистентність.

Якщо при захворюванні системного кандидозу є підозра на те, що види грибів *Candida*, що викликають захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами Ітракон.

Потенціал взаємодії.

Ітраконазол може клінічно значимо взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»). Ітраконазол слід застосовувати не раніше ніж через два тижні після завершення лікування індукторами СYP3A4 (рифампіцином, рифабутиним, фенобарбіталом, фенітоїном, карбамазепіном, екстрактом звіробою (*Hypericum perforatum*)). Застосування ітраконазолу одночасно з цими ліками може призвести до недостатньої терапевтичної концентрації препарату в плазмі і, відповідно, до неефективності лікування.

Препарат містить барвники азорубін, який може викликати алергічні реакції.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ітракон не слід призначати вагітним, крім випадків системних мікозів, що загрожують життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід (див. Розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол проявив репродуктивну токсичність.

Існують обмежені дані про застосування ітраконазолу в період вагітності. Протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку, які включали пороки розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи і органів зору, а також хромосомні аномалії і множинні вади розвитку. Причинний зв'язок з капсулами ітраконазолу не був встановлений. Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу в I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку в порівнянні з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку.

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

Період годування грудьми

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються в грудне молоко. Тому в період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Ітракон для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

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

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилися. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, розлади зору

і втрата слуху (див. Розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули Ітракон застосовувати перорально відразу після їжі для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули слід ковтати цілими.

Пацієнти похилого віку.

Застосування Ітракон пацієнтам похилого віку не рекомендується (див. Розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю, слід розглянути питання про коригування дози (див. Розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Ітраконазол метаболізується в печінці. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу у пацієнтів з цирозом печінки дещо подовжений. Біодоступність при пероральному застосуванні у пацієнтів з цирозом кілька зменшена. Слід розглянути питання про коригування дози (див. Розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування Ітракон дітям не рекомендується (див. Розділ «Особливості застосування»).

Передозування

Повідомлень про випадки передозування немає.

Якщо сталася випадкове передозування, слід вжити заходи підтримки. Протягом першої години після прийому всередину слід промити шлунок. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

- З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
- З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба.
- З боку метаболізму: гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія.

- З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, периферична нейропатія.
- З боку органів зору: порушення зору, затуманення зору, диплопія.
- З боку органів слуху та вестибулярного апарату: Тиннит, тимчасова або стійка втрата слуху.
- З боку серця: застійна серцева недостатність.
- З боку дихальної системи: диспное, набряк легенів.
- З боку травної системи біль в животі, нудота, блювота, діарея, запор, диспепсія, дисгевзія, метеоризм, панкреатит.
- З боку гепатобіліарної системи: гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, збільшення рівня печінкових ферментів, гостра печінкова недостатність, гепатит, гепатотоксичність.
- З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, алопеція, свербіж, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, світлочутливість ,.
- З боку м'язово-скелетної системи: біль у м'язах, біль у суглобах.
- З боку сечовидільної системи: полакіурія, нетримання сечі.
- З боку репродуктивної системи і молочних залоз: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.
- Загальні розлади: набряки, пірексія.

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

За 5 капсул в блістері; по 3 блістери в пачці.

За 4 або по 6 капсул у блістері; по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Інструкція препарату Ітракон представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Ітракону з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш особистий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!