Инструкция по применению
Итраконазол Капсулы 100 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Авва Рус
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Итраконазол
Количество в упаковке: 1



Описание

Твёрдые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета. Содержимое капсул - сферические гранулы от белого до почти белого цвета.

Действующее вещество

Итраконазол

Состав

Состав на одну капсулу: Итраконазол пеллеты 22,0 % - 455,00 мг, содержащие: Действующее вещество: итраконазол - 100,00 мг Вспомогательные вещества: сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная] - 171,09 мг, гипромеллоза - 163,62 мг, полисорбат 80 - 10,15 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 1,27 мг, натрия лаурилсульфат - 1,27 мг Плёночная оболочка пеллет: макрогол 6000 - 5,01 мг, макрогол 200 - 2,59 мг Капсулы твёрдые желатиновые: вода - 13–16 %, краситель солнечный закат жёлтый (Е110) - 1 %, титана диоксид - 1 %, желатин - до 100 %.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Максимальная концентрация итраконазола в плазме достигается через 2–5 ч после перорального приёма. Вследствие нелинейной фармакокинетики, итраконазол

накапливается в плазме крови при многократном приёме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (Cmax) итраконазола составляют: 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл соответственно после перорального введения 100 мг 1 раз в день, 200 мг 1 раз в день и 200 мг 2 раза в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16–28 ч при однократном приёме и 34–42 ч при многократном приёме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течение 7–14 дней после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. Общее среднее значение клиренса итраконазола в плазме при внутривенном введении составляет 278 мл/мин. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизации в печени. Абсорбция Итраконазол быстро абсорбируется после приёма внутрь. Максимальные концентрации неизменённого итраконазола в плазме достигаются в течение 2–5 ч после перорального приёма капсулы. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приёма составляет около 55 %. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приёме капсул сразу после еды. Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приёма препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натощак у таких пациентов увеличивается при приёме итраконазола в форме капсул одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приёме итраконазола в форме капсул в дозе 200 мг однократно натощак совместно с недиетической колой после предварительного приёма антагониста H2-гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием итраконазола в форме капсул при приёме только данного препарата. Экспозиция итраконазола ниже при приёме итраконазола в виде капсул по сравнению с экспозицией итраконазола при приёме той же дозы в виде раствора для приёма внутрь. Распределение Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к липидам. В несвязанном виде в плазме остаётся только 0,2 % итраконазола. Кажущийся объём распределения >700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в лёгких, почках, костях, желудке, селезёнке и мышцах в 2–3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована

эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в цереброспинальной жидкости. Метаболизм Как было показано в исследованиях in vitro, CYP3A4 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме итраконазола. итраконазол подвергается активному метаболизму в печени с образованием множества метаболитов. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который in vitro обладает противогрибковой активностью, сопоставимой с итраконазолом. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме примерно в 2 раза превышают концентрацию итраконазола. Экскреция Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35 %) и калом (54 %) в течение одной недели после приёма раствора для приёма внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы препарата, введённой внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики 14C-меченого препарата после перорального приёма выведение неизменённого итраконазола с калом варьирует от 3 % до 18 % принятой дозы. Поскольку перераспределение итраконазола из тканей, содержащих кератин, является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2–4 недель после прекращения 4-недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется, по крайней мере, в течение шести месяцев после окончания 3-месячного курса лечения.

Показания

Поражение кожи и слизистых оболочек: вульвовагинальный кандидоз, разноцветный лишай, дерматомикозы, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грибковый кератит, # онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными грибами, # системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы итраконазол должен применяться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы или неэффективны, гистоплазмоз, бластомикоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы.

Способ применения и дозы

Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать итраконазол в капсулах сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком. Показание Доза Продолжительность лечения Вульвовагинальный кандидоз 200 мг 2 раза в сутки или

200 мг 1 раз в сутки 1 день или 3 дня Отрубевидный лишай 200 мг 1 раз в сутки 7 дней Дерматомикозы гладкой кожи 200 мг 1 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки 7 дней или 15 дней Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы 200 мг 2 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки 7 дней или 30 дней Кандидоз слизистой оболочки полости рта 100 мг 1 раз в сутки 15 дней Биодоступность итраконазола при пероральном приёме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы. Грибковый кератит 200 мг 1 раз в сутки 21 день. Длительность лечения может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными и плесневыми грибами Дозы и продолжительность лечения Онихомикозы - пульс-терапия Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приёме по 2 капсулы препарата 2 раза в сутки в течение одной недели. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет три недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей. Локализация онихомикозов 1-я нед 2-я нед 3-я нед 4-я нед 5-я нед 6-я нед 7-я нед 8-я нед 9-я нед Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей 1 - й курс Недели, свободные от приёма препарата Итрароназол 2-й курс Недели, свободные от приёма препарата Итраконазол 3-й курс Поражение ногтевых пластинок кистей 1-й курс Недели, свободные от приёма препарата Итраконазол 2-й курс Онихомикозы - непрерывное лечение Доза Продолжительность лечения Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей По 200 мг в сутки 3 месяца Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2–4 недели после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6–9 месяцев после окончания лечения ногтевых инфекций. Системные микозы Показание Доза Средняя продолжительность лечения* Замечания Аспергиллёз 200 мг 1 раз в сутки 2–5 месяцев Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания Кандидоз 100–200 мг 1 раз в сутки от 3 недель до 7 месяцев Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания Криптококкоз (кроме менингита) 200 мг 1 раз в сутки от 2-х месяцев до 1 года Криптококковый менингит 200 мг 2 раза в сутки от 2-х месяцев до 1 года Поддерживающая терапия, см. раздел "Особые указания" Гистоплазмоз от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки 8 месяцев Бластомикоз

от 100 мг 1 раз сутки до 200 мг 2 раза в сутки 6 месяцев Споротрихоз 100 мг 1 раз в сутки 3 месяца Паракокцидиоидомикоз 100 мг 1 раз в сутки 6 месяцев Данные об эффективности данной дозы для лечения паракокцидиоидомикоза у больных СПИДом отсутствуют Хромомикоз 100–200 мг 1 раз в сутки 6 месяцев * Продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от эффективности лечения. Особые группы пациентов Дети Данные о применении итраконазола в форме капсул для лечения детей ограниченны. Применение препарата итраконазол, капсулы, для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск. Пожилые пациенты Данные о применении итраконазола в форме капсул для лечения пациентов пожилого возраста ограниченны. Рекомендуется использовать препарат итраконазол, капсулы, для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск. При выборе дозы препарата для лечения пожилых пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, чаще встречающихся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или приём других лекарственных средств. Нарушения функции печени Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограниченны. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов. Нарушения функции почек Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограниченны. У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного препарата.

Противопоказания

Гиперчувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам. # Совместное применение итраконазола с препаратами - субстратами изофермента CYP3A4 может увеличивать концентрацию препарата в плазме, усиливать или пролонгировать терапевтический и нежелательные эффекты, которые могут вызвать потенциально опасную ситуацию. Например, повышение концентрации в плазме некоторых препаратов может вызывать удлинение интервала QT и сердечную тахиаритмию, включая случаи двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, фатальной аритмии (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). # Одновременный приём препаратов - субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), таких как: левацетилметадон, метадон, дизопирамид, дофетилид, дронедарон, хинидин, телитромицин у пациентов с нарушениями функции почек или печени тяжёлой степени, тикагрелор, галофантрин, астемизол, мизоластин, терфенадин, алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин), элетриптан, иринотекан, луразидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам, бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин, ивабрадин, ранолазин, эплеренон, цизаприд, домперидон, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, фезотеродин у пациентов с недостаточностью функции почек или печени умеренной или тяжёлой степени, солифенацин у пациентов с недостаточностью функции почек тяжёлой степени и с недостаточностью функции печени умеренной или тяжёлой степени, колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек. # Хроническая сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций. См. раздел "Особые указания"). # Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. # Детский возраст до 3 лет. # Беременность (за исключением случаев, угрожающих жизни, и если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода) и грудное вскармливание.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Итраконазол не должен применяться при беременности, за исключением случаев, угрожающих жизни, и если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода. В доклинических исследованиях было показано, что итраконазол обладает репродуктивной токсичностью. Данных об использовании итраконазола в период беременности недостаточно. В ходе клинического применения после регистрации были отмечены случаи врождённых аномалий. Такие случаи включали нарушения развития зрения, скелета, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, а также хромосомные нарушения и множественные пороки развития. Однако, является ли применение итраконазола причиной возникновения данных нарушений, достоверно не установлено. Эпидемиологические данные в отношении воздействия итраконазола в первый триместр беременности, в основном у пациенток, получавших краткосрочную терапию по поводу вульвовагинальных кандидозов, не выявили повышенного риска развития врождённых аномалий по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся воздействию ни одного из известных тератогенных факторов. Женщинам детородного возраста, принимающим итраконазол, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения. Период грудного вскармливания С грудным молоком выводится очень небольшое количество итраконазола. При назначении итраконазола женщинам, кормящим грудью, необходимо взвешивать предполагаемое соотношение пользы и рисков. В случае сомнений женщина должна отказаться от кормления грудью.

Побочные действия

Побочные действия препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием следующей классификации: очень часто (⩾1/10), часто (от ⩾1/100 до нечасто (от ⩾1/1000 до редко (от ⩾1/10000 до очень редко (частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных). Данные, полученные в ходе клинических исследований Безопасность итраконазола в форме капсул изучалась в 107 открытых и двойных слепых клинических исследованиях с участием 8499 пациентов. Все 8499 пациентов хотя бы один раз приняли итраконазол в форме капсул, после чего была проведена оценка безопасности лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей. Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: редко - лейкопения, частота неизвестна - нейтропения. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная

боль, редко - гипостезия, парестезия. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушении: редко - звон в ушах. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе, тошнота, нечасто - диспепсия, запор, метеоризм, диарея, рвота, редко - дисгевзия. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гипербилирубинемия, нарушение функции печени. Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки: нечасто - сыпь, зуд, крапивница. Нарушения со стороны почек и мочевыводяших путей: редко - поллакиурия. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз: нечасто - нарушение менструального цикла, редко - эректильная дисфункция. Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко - отёчный синдром. Ниже представлен список нежелательных реакций, связанных с приёмом итраконазола, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях итраконазола в форме раствора для приёма внутрь и/или в форме раствора для внутривенного введения (за исключением побочных реакций, относящихся к категории "воспаление в месте инъекции", поскольку данное побочное действие является специфичным для лекарственной формы "раствор для внутривенного введения"). Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: гранулоцитопения, тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции. Нарушения со стороны обмена веществ: гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия. Нарушения психики: спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головокружение, сонливость. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отёк лёгких, дисфония, кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные расстройства. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, печёночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эриматозная сыпь, гипергидроз. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность функции почек, недержание мочи. Общие расстройства и нарушение в месте введения: генерализованные отёки, отёк лица, боль в груди, гипертермия, боль, усталость, озноб. Влияние на результаты лабораторных показателей и инструментальных исследований: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации мочевины крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печёночных ферментов, отклонение от нормы показателей

общего анализа мочи. Дети Безопасность итраконазола в форме капсул оценивалась в 14 клинических исследованиях (4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, 9 открытых исследований и 1 исследование, имевшее открытую фазу с последующей двойной слепой) с участием 165 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В ходе исследований было отмечено, что наиболее часто встречающимися побочными реакциями были: головная боль (3,0 %), рвота (3,0 %), боль в животе (2,4 %), диарея (2,4 %), нарушение функции печени (1,2 %), тошнота (1,2 %), крапивница (1,2 %), гипотензия (1,2 %). Характер побочных реакций, встречающихся у детей, схож с тем, что наблюдается у взрослых пациентов, тем не менее, частота побочных реакций у детей выше. Побочные действия, зарегистрированные в пострегистрационном периоде (данные получены на основании спонтанных сообщений) Представленная частота побочных реакций основана на клиническом опыте применения итраконазола после регистрации. Со стороны иммунной системы: очень редко - сывороточная болезнь, ангионевротический отёк, анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции. Нарушения метаболизма: очень редко - гипертриглицеридемия. Нарушения со стороны нервной системы: очень редко - тремор. Со стороны органа зрения: очень редко - нарушение зрения (включая нечёткое зрение, диплопию). Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко - стойкая или временная потеря слуха. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - хроническая сердечная недостаточность. Со стороны системы органов дыхания: часто - одышка. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко - панкреатит. Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко - тяжёлое токсическое поражение печени (в том числе несколько случаев острой печёночной недостаточности с летальным исходом). Со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки: очень редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулёз, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция, светочувствительность. Влияние на результаты лабораторных показателей и инструментальных исследований: очень редко - повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Передозировка

Симптомы, наблюдаемые при передозировке итраконазолом, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата. Лечение Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию. итраконазол не выводится из организма при гемодиализе. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр с целью корректировки лечения при передозировке итраконазолом.

Взаимодействие с другими препаратами

Итраконазол - препарат с высоким потенциалом лекарственных взаимодействий. Ниже описаны различные виды лекарственных взаимодействий и связанные с ними общие рекомендации. Кроме того, представлена таблица с примерами лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с итраконазолом, организованная по группам препаратов для более простого использования. Список примеров не является всеобъемлющим, поэтому при совместном применении каких-либо препаратов с итраконазолом следует изучить инструкции по их применению на предмет информации, связанной с метаболизмом, путями лекарственных взаимодействий, потенциальными рисками и специфическими действиями в отношении совместного применения. Итраконазол метаболизируется в первую очередь за счёт CYP3A4. Другие вещества, использующие данный метаболический путь или изменяющие активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. При одновременном применении итраконазола с умеренными или мощными индукторами CYP3A4 может снижаться биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола, так что может быть снижена эффективность. Совместное применение с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 может повысить биодоступность итраконазола, приводя к более выраженным или длительным фармакологическим эффектам итраконазола. Всасывание итраконазола снижается у пациентов со сниженной кислотностью желудка. Препараты, снижающие кислотность желудка, нарушают всасывание итраконазола из капсул. Чтобы противостоять данному эффекту, рекомендуется принимать итраконазол в капсулах с кислотным напитком (например, недиетической колой), если принимаются препараты для снижения кислотности желудка (см. раздел "Особые указания"). Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол являются мощными ингибиторами CYP3A4. итраконазол является ингибитором лекарственных транспортных молекул P-гликопротеина и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых CYP3A4, и транспорт препаратов P-гликопротеином и/или BCRP, в результате чего может возрастать концентрация этих

препаратов и/или их активных метаболитов в плазме при одновременном приёме с итраконазолом. Повышение концентраций в плазме может усиливать или пролонгировать как терапевтические, так и нежелательные эффекты этих препаратов. Для некоторых препаратов совместное применение с итраконазолом может привести к снижению концентрации препарата или его активного компонента в плазме. В результате этого эффективность препаратов может быть снижена. После отмены терапии итраконазолом концентрации в плазме снижаются ниже предела определения в течение 7–14 дней в зависимости от доз и длительности терапии. У пациентов с циррозом печени или лиц, получавших ингибиторы CYP3A4, концентрации в плазме снижаются медленнее. Это особенно важно учитывать при начале терапии препаратами, на метаболизм которых влияет итраконазол. Применимы следующие общие рекомендации, если в таблице не указано иное: "Противопоказано" - ни при каких обстоятельствах нельзя применять препарат одновременно с итраконазолом. Это относится к следующим препаратам: о субстраты CYP3A4, у которых может возрастать концентрация в плазме с пролонгацией или усилением терапевтических и/или нежелательных эффектов до возникновения потенциально серьёзных ситуаций (см. раздел "Противопоказания"). "Не рекомендуется" - рекомендуется избегать применения препарата, за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск. Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется клиническое наблюдение, дозы итраконазола и/или одновременно принимаемых препаратов следует корректировать по мере необходимости. По возможности рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам: о умеренные или мощные индукторы CYP3A4: не рекомендуется назначение за 2 недели до и в течение лечения итраконазолом, о субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, повышение или снижение концентраций которых в плазме может привести к значительному риску: не рекомендуется назначение во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. "С осторожностью" - рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении препарата с итраконазолом. При одновременном применении рекомендуется тщательно наблюдать за пациентом и корректировать дозы итраконазола и/или сопутствующих препаратов по мере необходимости. Если возможно, рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам: о препараты, снижающие кислотность желудка (только для итраконазола в капсулах), о умеренные или мощные ингибиторы CYP3A4, о субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, для которых повышение или снижение концентраций в плазме может привести к клинически значимому риску. Примеры взаимодействующих препаратов представлены в таблице ниже. Препараты, перечисленные в таблице, выбраны на основе данных исследований лекарственных взаимодействии или клинических случаев, а также потенциальных лекарственных взаимодействий на

основе механизма действия. Классы препаратов и препараты Ожидаемый /потенциальный эффект но отношению к уровню препарата (см. сноски) Клинические комментарии (см. примечания) Альфа-блокаторы Алфузозин Силодозин Тамсулозин Алфузозин Cmax (##), AUC (##)a Силодозин Cmax (##), AUC (##)a Тамсулозин Cmax (##), AUC (##)a Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакцийс, связанных с алфузозином/силодозином/тамсулозином. Анальгетики Алфентанил Бупренорфин (в/в и подъязычно) Оксикодон Суфентанил Алфентанил AUC (## - ####)a Бупренорфин Cmax(##), AUC (##)a Оксикодон Cmax #, AUC ## Суфентанил - повышение концентрации (степень неизвестна)a,b Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на анальгетикис, может потребоваться снижение дозы алфентанила/бупренорфина/оксикодона/суфентанила. Фентанил Фентанил в/в AUC (##)a Фентанил в других формах - повышение концентрации (степень неизвестна)a,b Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанилс. Левацетилметадол (левометадил) Левацетилметадол Cmax (##), AUC (###)a Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на левацетилметадол: пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия. Метадон (R)-Метадон Cmax (#), AUC (#)a Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на метадон: потенциально угрожающее жизни угнетение дыхания, пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия. Противоаритмические средства Дигоксин Дигоксин Cmax #, AUC # Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигоксин, может потребоваться снижение дозы дигоксинас. Дизопирамид Дизопирамид - повышение концентрации (##)a,b Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дизопирамид: серьёзные аритмии, включая пируэтную тахикардию. Дофетилид Дофетилид Cmax (#), AUC (#)a Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дофетилид: серьёзные же

Особые указания

Влияние на деятельность сердца: в исследовании на здоровых добровольцах препарат итраконазола для внутривенного введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна. Итраконазол обладает отрицательным

инотропным эффектом. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приёмом итраконазола. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности, при меньших суточных дозах такой закономерности выявлено не было. Риск возникновения хронической сердечной недостаточности, предположительно, пропорционален суточной дозе. итраконазол не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы, как серьёзность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни лёгких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отёками). Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков приём итраконазола необходимо прекратить. Угрожающие жизни аритмии сердца и/или внезапная смерть отмечались у пациентов при одновременном применении метадона. Блокаторы кальциевых каналов могут обладать отрицательным инотропным эффектом, который может быть аддитивным по отношению к эффекту итраконазола. Кроме того, итраконазол может ингибировать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Следовательно, следует проявлять осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за повышения риска застойной сердечной недостаточности. # Лекарственные взаимодействия: одновременный приём некоторых лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменению в эффективности итраконазола и/или одновременно применяемых лекарственных препаратов, возникновению опасных для жизни побочных реакций и/или внезапной смерти. Препараты, которые нельзя принимать одновременно с итраконазолом, не рекомендованные для одновременного применения и/или рекомендованные для одновременного применения с итраконазолом с осторожностью, перечислены в разделе "Взаимодействие с другими лекарственными средствами". # Перекрёстная гиперчувствительность: данные в отношении наличия перекрёстной гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми средствами с азольной структурой (из группы азолов) ограниченны. При наличии гиперчувствительности к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол. # Взаимозаменяемость: не рекомендуется взаимозаменяемое использование итраконазола в форме капсул и итраконазола в форме раствора для приёма внутрь, ввиду того, что экспозиция итраконазола выше при использовании его в форме раствора для приёма внутрь, чем в форме капсул, даже при приёме

одинаковых доз итраконазола. # Сниженная кислотность желудочного сока: при сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приёма лекарственных препаратов (например, лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию) рекомендуется принимать итраконазол в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости. # Влияние на функцию печени: в очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжёлое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печёночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у пациентов с другими тяжёлыми заболеваниями, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако у некоторых пациентов не было сопутствующих заболеваний или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые - в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи, необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печёночных ферментов, заболеванием печени в активной фазе или при перенесённом токсическом поражении печени вследствие приёма других препаратов не следует назначать лечение итраконазолом, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. Рекомендуется проводить наблюдение за уровнем лабораторных параметров функции печени у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени или пациентов, у которых отмечались проявления гепатотоксичности других лекарственных средств. итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата. # Нарушения функции почек: данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции почек ограниченны, у некоторых пациентов с недостаточностью функции почек экспозиция итраконазола может быть понижена. Поэтому таким пациентам следует назначать препарат с осторожностью. Рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при

необходимости корректировать дозу препарата. # Пациенты с иммунодефицитом: биодоступность итраконазола при пероральном приёме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов СПИДом или перенёсших операцию по трансплантации органов. Таким образом, доза должна быть скорректирована в зависимости от клинической картины у этой группы пациентов. # Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни: вследствие фармакокинетических характеристик (см. подраздел "Фармакокинетика") итраконазола в виде капсул его применение не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу жизни пациентов. # Пациенты СПИДом: лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих СПИД, у которых существует риск рецидива, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций. # Применение в педиатрической практике: поскольку клинических данных об использовании итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск. Женщинам детородного возраста, принимающим итраконазол, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения. # Нейропатия: лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приёмом капсул итраконазола. # Перекрёстная резистентность: при системных кандидозах, предположительно вызванных флуконазол-резистентными штаммами Candida, нельзя предположить чувствительность к итраконазолу, следовательно, рекомендуется проверить чувствительность перед началом терапии итраконазолом. # Пациенты пожилого возраста: данные по использованию итраконазола у пациентов пожилого возраста ограниченны. Рекомендуется назначать препарат только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск. В целом рекомендуется при подборе дозы для пациентов пожилого возраста обратить внимание на частоту снижения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии. # Потеря слуха: сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приёма с хинидином (см. разделы "Противопоказания". Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом итраконазол, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима. # Способность к зачатию: в исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность итраконазола. # Муковисцидоз (кистозный фиброз): у пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при применении

итраконазола в форме раствора для приёма внутрь в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться. Равновесные концентрации >250 нг/мл достигались приблизительно у 50 % пациентов старше 16 лет и не достигались ни у одного пациента младше 16 лет. При отсутствии ответа на терапию препаратом итраконазол капсулы следует рассмотреть возможность перехода на альтернативную терапию. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исследования по изучению влияния лекарственного средства итраконазол на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой не проводились. Необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных реакций, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. "Побочное действие"). При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.