УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
17.03.10 №234
Регистрационное свидетельство
№ UA/2959/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
10.09.12 № 711

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ИТРАКОН
(ITRACON)

Состав:
действующее вещество: itraconazole;
1 капсула содержит итраконазол, пелеты в пересчёте на итраконазол 100 мг;
вспомогательные вещества: гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 5)), сахароза;
желатиновая капсула содержит красители: азорубин (Е 122) и желтый закат FCF (Е 110).

Лекарственная форма. Капсулы.

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые препараты для системного применения. Код АТС J02A C02.

Клинические характеристики.
Показания.
Микозы, вызванные чувствительными к итраконазолу возбудителями:
- вульвовагинальный кандидоз;
- дерматологические/офтальмологические грибковые заболевания: дерматомикоз, отрубевидный лишай, грибковый кератит; оральный кандидоз;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами;
- системные микозы: системный аспергиллез или кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит): иммуноослабленным пациентам и всем пациентам с криптококкозом центральной нервной системы Итракон назначается только в случае неэффективности лечения другими противогрибковыми препаратами;
- гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидоз, бластомикоз и другие системные микозы, которые встречаются крайне редко, или тропические микозы.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к итраконазолу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
Одновременное применение:
- препаратов, метаболизирующихся с участием фермента CYP3A4 и способных увеличить интервал QT, таких как астемизол, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол (левометадил), мизоластин, пимозид, хинидин, сертиндол и терфенадин. Одновременное применение может привести к повышенному уровню этого субстрата в плазме крови и вызвать удлинение интервала QT и в единичных случаях двунаправленную желудочковую тахикардию;
- препаратов, метаболизируемых с участием фермента CYP3A4 ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, таких как аторвастатин, ловастатин и симвастатин;
- триазолама и перорального мидазолама;

КОНТРОЛЬНИЙ

- препаратов алкалоидов спорыньи, таких как дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин и метилэргометрин (метилэргоновин);
- элетриптана;
- нисолдипина.

Не следует применять препарат пациентам с вентрикулярной дисфункцией, такой как острая сердечная недостаточность (ОСН) или ОСН в анамнезе, за исключением лечения опасных для жизни или других серьёзных инфекций (см. раздел «Особенности применения»).
Не следует применять препарат во время беременности при отсутствии жизненных показаний.

Способ применения и дозы.
Применяют внутрь. Для оптимальной абсорбции препарата необходимо применять капсулы Итракон сразу после приёма высококалорийной пищи.
Капсулы следует глотать целиком.
Вульвовагинальный кандидоз
200 мг 2 раза в сутки 1 день или 200 мг 1 раз в сутки 3 дня.
Дерматологические/офтальмологические заболевания
- *Отрубевидный лишай:* 200 мг 1 раз в сутки 7 дней.
- *Дерматомикозы:* 200 мг 1 раз в сутки 7 дней или 100 мг 1 раз в сутки 15 дней.

При поражении участков со значительной степенью кератинизации (например, эпидермофития кистей рук и ступней) необходимо лечение дозами 200 мг дважды в сутки в течение 7 дней или 100 мг в сутки в течение 30 дней.
- *Оральные кандидозы*: 100 мг 1 раз в сутки 15 дней.

Биодоступность итраконазола при применении внутрь может быть снижена у некоторых пациентов с дефектами иммунной системы, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с трансплантированными органами. В таких случаях может понадобиться удвоенная доза.
- *Грибковый кератит*: 200 мг 1 раз в сутки на протяжении 21 дня.

Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами

Локализация онихомикозов	НЕДЕЛИ				
	1	2-3-4	5	6-7-8	9
Поражение ногтевых пластинок на пальцах ног, как с поражением на руках, так и без него	По 200 мг 2 раза в сутки	Не принимать Итракон	По 200 мг 2 раза в сутки	Не принимать Итракон	По 200 мг 2 раза в сутки
Поражение ногтевых пластинок только на руках	По 200 мг 2 раза в сутки	Не принимать Итракон	По 200 мг 2 раза в сутки	-	-

Или беспрерывное лечение:
по 2 капсулы в день (200 мг в сутки) в течение 3 месяцев.
Выведение итраконазола с тканей кожи или ногтей происходит медленнее, чем из плазмы. Таким образом оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после завершения курса лечения инфекций кожи и через 6-9 месяцев после завершения лечения инфекций ногтевых пластинок.
Системные микозы

Показания к применению	Дозировки	Средняя длительность лечения	Примечание
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличение дозы до 200 мг два раза в сутки в случае инвазивного или

КОНТРОЛЬНЫЙ

Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	диссеминированного заболевания
Криптококкоз (без признаков менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2 месяцев до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг 2 рази в сутки	от 2 месяцев до 1 года	Поддерживающее лечение (см. «Особенности применения»)
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 рази в сутки	8 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	Данных относительно эффективности указанного режима дозирования у больных СПИДом недостаточно
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	6 месяцев	

Побочные реакции.

Наиболее распространённые побочные реакции:

со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, боль в животе, вздутие, запор;

со стороны центральной нервной системы: головная боль;

аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отёк, синдром Стивенса-Джонсона, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, застойная сердечная недостаточность и отёк лёгких.

Крайне редко сообщалось о следующих побочных эффектах:

Лимфатическая система и кровь: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Иммунная система: сывороточная болезнь, анафилактические, анафилактоидные реакции.

Метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Нервная система: периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, головокружение.

Орган зрения: нарушения зрения, включительно с диплопией, чувство «пелены» перед глазами.

Слух и вестибулярный аппарат: шум в ушах, тиннит, временная или постоянная потеря слуха.

Желудочно-кишечный тракт: рвота, диарея, дисгезия.

Гепато-билиарная система: тяжелая гепатотоксичность (включая единичные случаи острой и фатальной печёночной недостаточности), гепатит, обратимое повышение активности печёночных ферментов.

Кожа и подкожные ткани: токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лецкоцитопластический васкулит, алопеция, светочувствительность.

Опорно-двигательная система и соединительная ткань: миалгия, артралгия.

Почки и мочевыводящие пути: поллакиурия, недержание мочи.

Репродуктивная система: нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция.

Общие нарушения: отёки.

Передозировка.

Сообщения о случаях передозировки отсутствуют. Если произошла случайная передозировка, следует предпринять поддерживающие меры. В течение первого часа после приёма внутрь следует промыть желудок. Если это оправдано, можно назначить активированный уголь. Итраконазол нельзя выводить путём гемодиализа. Специфического антидота нет.

КОНТРОЛЬНИЙ

Применение во время беременности или кормления грудью.
Клинический опыт применения Итракона для лечения беременных ограничен, поэтому во время беременности препарат можно применять только в случае системного микоза, который угрожает жизни, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
Очень незначительное количество итраконазола выделяется в грудное молоко, поэтому в период кормления грудью следует сопоставить возможный риск для ребёнка с ожидаемой пользой для матери. В сомнительных случаях матери следует прекратить кормление грудью.

Дети.
Так как клинических данных относительно применения итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат пациентам этой возрастной категории только в том случае, когда ожидаемая польза от лечения значительно превышает потенциальный риск.

Особенности применения.
Препарат содержит сахар, что следует учитывать при назначении его больным сахарным диабетом.
Применение с другими лекарственными средствами. При сниженной кислотности желудка абсорбция итраконазола в кишечнике ухудшается. Пациенты, которые одновременно с Итраконом применяют препараты для снижения кислотности (такие как алюминия гидроксид), должны придерживаться минимум двухчасового перерыва между приёмами этих лекарственных средств. Пациентам с ахлоргидрией, например, больным СПИДом или тем, которые применяют H_2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать капсулы Итракон с напитками типа кола.
Учитывая фармакокинетические особенности препарата, Итракон в капсулах не рекомендуется для первичной терапии неотложных состояний, вызванных системными грибковыми инфекциями.
У больных СПИДом, которые лечились от системных микозов, таких как споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз или криптококкоз (включая криптококковый менингит) и которые находятся в группе риска развития рецидива, необходимость поддерживающего лечения должна быть рассмотрена врачом.
Женщинам репродуктивного возраста, которые принимают капсулы Итракон, следует применять надёжные средства контрацепции в течение всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.
Нарушения функции сердца. Известно, что итраконазол имеет негативный инотропный эффект. Сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с применением Итракона. Препарат не следует применять пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы/риска следует учитывать такие факторы как показания, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражение клапанов; тяжёлые заболевания лёгких, такие как обструктивные поражения лёгких; почечная недостаточность или другие заболевания, которые сопровождаются отёками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках застойной сердечной недостаточности. Лечение следует проводить с осторожностью. Во время лечения необходимо контролировать симптомы застойной сердечной недостаточности. При появлении этих симптомов во время курса лечения применение Итракона следует прекратить.
Нужно быть осторожным при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов.
Нарушение функции печени. При применении итраконазола очень редко встречаются случаи тяжёлой гепатотоксичности, включая острую фатальную печёночную недостаточность. Зафиксированные побочные явления наблюдаются у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, или у тех, которые лечились по системным показаниям и/или принимали гепатотоксические препараты. Некоторые из этих случаев наблюдались в течение первого месяца лечения, в том числе в первые недели. Поэтому желательно проводить мониторинг функции печени у пациентов, которые принимают Итракон. Пациентов необходимо предупредить о необходимости срочного

КОНТРОЛЬНИЙ

обращения к врачу в случае появления признаков или симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, повышенной утомляемости, абдоминальной боли или тёмного окрашивания мочи. При наличии этих симптомов необходимо срочно прекратить лечение и провести исследование печёночных функций. Пациентам с повышенным уровнем печёночных ферментов, активным заболеванием печени или тем, которые имели случаи печёночной токсичности при применении других препаратов, лечение рекомендуется не начинать, кроме тех случаев, когда ожидаемый результат превышает риск развития нарушений. В таких случаях необходим мониторинг печёночных ферментов.

Биодоступность препарата при пероральном применении у пациентов с циррозом печени несколько уменьшается, поэтому может понадобиться коррекция дозы.

Нарушение функции почек. Биодоступность итраконазола при пероральном применении у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена. В этом случае может рассматриваться вопрос относительно коррекции дозы.

Нейропатия. Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии, которая может быть связана с применением капсул Итракон.

Пациенты пожилого возраста. Поскольку клинических данных о применении итраконазола у пациентов пожилого возраста недостаточно, поэтому назначать препарат таким пациентам можно лишь в том случае, когда ожидаемая польза от лечения значительно превышает потенциальный риск.

Профилактика у пациентов с нейтропенией. В клинических исследованиях наиболее частым побочным эффектом итраконазола была диарея. Такое расстройство желудочно-кишечного тракта может привести к снижению абсорбции и может изменить микробиологическую флору, потенциально способствуя грибковой колонизации. Следует быть осторожными, прекращая лечение в таких случаях.

Перекрёстная чувствительность. Информация о перекрёстной чувствительности между итраконазолом и другими азоловыми противогрибковыми препаратами отсутствует. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препараты пациентам с гиперчувствительностью к другим препаратам азолового ряда.

Потеря слуха. Были сообщения о временной или стойкой потери слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного применения с хинидином, который противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Слух обычно восстанавливается после отмены препарата, однако у некоторых пациентов потеря слуха была необратимой.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Учитывая, что у чувствительных больных при применении препарата могут возникнуть побочные реакции (головокружении и другие), на время приёма препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, которые влияют на метаболизм итраконазола.

При одновременном применении с рифампицином, рифабутином и фенитоином биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола снижается, что приводит к значительному уменьшению эффективности препарата. Таким образом, одновременное применение итраконазола с этими препаратами, которые являются потенциальными индукторами ферментов, не рекомендуется. Исследования взаимодействий итраконазола с другими индукторами ферментов, такими как карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, не проводилось, но могут наблюдаться аналогичные взаимодействия.

Так как итраконазол расщепляется преимущественно ферментом CYP3A4, потенциальные ингибиторы этого фермента могут увеличивать биодоступность итраконазола, например, ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин.

Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

КОНТРОЛЬНИЙ

Итраконазол может угнетать метаболизм лекарственных средств, которые расщепляются ферментами типа цитохрома CYP3A4 (см. разделы «Противопоказания»). Блокаторы кальциевых каналов могут вызвать негативный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола; итраконазол может уменьшать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Осторожно применять итраконазол одновременно с блокаторами кальциевых каналов.

Лекарственные средства, при назначении которых необходим контроль уровня их концентрации в плазме крови, действием и побочными эффектами (при их совместном назначении с итраконазолом дозу указанных препаратов при необходимости следует уменьшить):

- пероральные антикоагулянты;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы. Такие как ритонавир, индинавир, саквинавир;
- некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового (Vinca) , бусулфан, доцетаксел и триметрексат;
- блокаторы кальциевых каналов, которые расщепляются ферментом CYP3A4, такие как дигидропиридин и верапамил;
- некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, рапамицин (также известен как сиролимус);
- некоторые глюкокортикостероиды, такие как будесонид, дексаметазон, метилпреднизолон:
- дигоксин (через ингибирование Р-гликопротеина);
- другие препараты: карбамазепин, буспирон, алфентанил, фентанил, цилостозол, дизопирамид, галофантрин, алпразолам, бротизолам, мидазолам IV, рифабутин, эбастин, ребоксетин, репаглинид, лоперамид.

Взаимодействие итраконазола с зидовудином и флувастатином не выявлено.

Не наблюдаюсь влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норетистерона.

Влияние на связывание белков.

Исследования in vitro подтвердили отсутствие взаимодействия при связывании с белками плазмы между итраконазолом и такими препаратами как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид, сульфаметазин.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Итраконазол – производное триазола. Активный относительно инфекций, вызванных дерматофитами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжами Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., включая C. albicans, C. glabrata и C. krusei, Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis и другими разновидностями дрожжей и грибов. Исследования in vitro показали, что итраконазол снижает синтез эргостерола, который является важным компонентом клеточной мембраны гриба, ингибирование его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

Фармакокинетика. Максимальная биологическая доступность итраконазола при приеме внутрь наблюдается при применении сразу после приема высококалорийной пищи. Максимальный уровень в плазме достигается через 3-4 часа. Выведение из плазмы двухфазное с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней.

При длительном применении стабильная концентрация достигается за 1-2 недели. Стабильные концентрации итраконазола в плазме через 3-4 часа после приёма лекарственного средства достигают 0,4 мг/мл (при приёме 100 мг 1 раз в сутки), 1,1 мг/мл (при приёме 200 мг 1 раз в сутки) и 2,0 мг/мл (при приёме 200 мг 2 раза в сутки).

Связывание итраконазола белками плазмы составляет 99,8 %.

Накопление итраконазола в кератиновых тканях, особенно в коже, в 4 раза выше, чем в плазме, а его выведение зависит от регенерации эпидермиса. Терапевтические уровни препарата в коже после окончания 4-недельного курса лечения сохраняются в течение 2-4 недель. Концентрации итраконазола выявляют в кератине ногтей уже через неделю после начала лечения, сохраняются минимум в течение 6 месяцев после завершения 3-месячного курса терапии.

Итраконазол также содержится в отделяемом сальных желез и в меньшем количестве – в поте.

Уровень концентрации в лёгких, почках, печени, костях, желудке, селезёнке, мышцах в 2-3 раза превышает соответствующую концентрацию в плазме.

КОНТРОЛЬНИЙ

Терапевтические концентрации в тканях влагалища сохраняются ещё в течение 2 дней после прекращения 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки в течение 3 дней после завершения однодневного курса лечения в дозе 200 мг дважды в сутки.
Итраконазол в значительной степени расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который имеет in vitro сравнительное с итраконазолом противогрибковое действие.
Выведение с калом составляет от 3 до 18 % принятой дозы, почками – менее 0,03 % дозы. Приблизительно 35 % дозы выводится в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Фармацевтические характеристи.
Основные физико-химические свойства: корпус капсулы розового цвета, крышечка – голубого цвета. Содержимое капсулы – гранулы от практически белого до кремового цвета, сферической формы.

Срок годности: 3 года.
Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 5 капсул в блистере. По 3 блистера, вложенных в пачку.
По 6 капсул в блистере, вложенном в пачку.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение. Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Дата последнего пересмотра. 10.09.2012.

Контрольный