## Инструкция

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**Итраконазол**

**Регистрационный номер**:

**Торговое название:** Итраконазол

**Международное непатентованное название (МНН)** - итраконазол

**Лекарственная форма** – **капсулы**

**Состав на одну капсулу:**

*Действующее вещество:*

итраконазола пеллеты - 464,00 мг, содержащие итраконазол - 100,00 мг.

*Вспомогательные вещества, входящие в состав пеллет итраконазола:*

сахарные пеллеты - 207,44 мг (сахароза – 80,0 - 91,5 %, крахмал кукурузный – 8,5 - 20,0 %, вода – максимум 1,5 %), гипромеллоза - 130,11 мг, полоксамер 188 (Лутрол F68) – 25,94 мг, полоксамер 188 микронизированный (Лутрол микро 68) - 0,51 мг.

*Капсулы твердые желатиновые:*

вода – 13-16 %, краситель солнечный закат желтый (Е110) – 1 %, титана диоксид – 1 %, желатин – до 100 %.

**Описание:**

Твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, содержащие сферические микрогранулы (пеллеты) от светло-желтого до желтовато-бежевого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противогрибковое средство

**Код АТХ** [J02AC02]

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Итраконазол, производное триазола, активен в отношении инфекций вызываемых дерматофитами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжеподобными грибами и дрожжами (Candida spp., включая C.albicans, C.glabrata и C.krusei, Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp.); Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, Pseudallescheria boydii, Penicillium marneffei, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибками.

Итраконазол нарушает синтез эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

*Фармакокинетика*

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным периодом полувыведения 24-36 часов. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1-2 недель. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3-4 часа после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг при приме один раз в сутки), 1,1 мкг/мл (200 мг при приеме один раз в сутки) и 2,0 мкг/мл (200 мг при приеме два раза в сутки). Итраконазол на 99,8 % связывается белками плазмы. Концентрация итраконазола в крови составляет 60 % от концентрации в плазме.

Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость его выведения зависит от регенерации эпидермиса.

В отличие от концентраций в плазме, которые не поддаются обнаружению уже через 7 дней после прекращения терапии, терапевтические концентрации в коже сохраняются в течение 2-4 недель после прекращения 4-х недельного курса лечения. Итраконазол обнаруживается в кератине ногтей уже через одну неделю после начала лечения и сохраняется по крайней мере в течение 6 месяцев после завершения 3-х месячного курса терапии. Итраконазол определяется также в кожном сале и в меньшей степени в поту.

Итраконазол хорошо распределяется в тканях, которые подвержены грибковым поражениям. Концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в два-три раза превышали соответствующие концентрации в плазме. Терапевтические концентрации в тканях влагалища сохраняются еще в течение 2 дней после окончания 3-х дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки, и 3-х дней после окончания однодневного курса лечения в дозе 200 мг дважды в сутки.

Итраконазол метаболизируется печенью с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием in vitro. Противогрибковые концентрации препарата, определяемые микробиологическим методом, примерно в 3 раза превышали концентрации, измеренные с помощью ВЭЖХ. Выведение с калом составляет от 3 до 18 % дозы. Выведение почками составляет менее 0,03 % дозы. Примерно 35 % дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Поскольку полный период полувыведения итраконазола и его концентрация в плазме у пациентов с почечной недостаточностью несколько увеличен, возможно, потребуется коррекция дозы (см. раздел «Особые указания»).

Поскольку полный период полувыведения итраконазола и его концентрация в плазме у больных с циррозом несколько увеличены, возможно, потребуется коррекция дозы (см. раздел «Особые указания»).

**Показания** **к применению**

* дерматомикозы;
* грибковый кератит;
* онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
* системные микозы:
* системный аспергиллез и кандидоз,
* криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы капсулы Итраконазола должны назначаться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны.
* гистоплазмоз,
* споротрихоз,
* паракокцидиоидомикоз,
* бластомикоз
* прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы;
* кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в том числе вульвовагинальный кандидоз;
* отрубевидный лишай.

**Противопоказания**

* повышенная чувствительность к итраконазолу и любому из компонентов препарата.
* Одновременный прием с капсулами Итраконазола следующих препаратов:
* одновременный прием субстратов изофермента CYP3A4, удлиняющих интервал Q-T (астемизол, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол, мизоластин, пимозид, хинидин, сертиндол, терфенадин)
* ингибиторы ГМГ-Коа редуктазы, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин);
* одновременный пероральный прием триазолама и мидазолама, нисолдипина, элетриптана;
* препараты алкалоидов спорыньи такие как дигидроэрготамин, эргометрин,
* эрготамин и метилэргометрин;
* непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
* детский возраст до 3лет;
* беременность и период лактации

**С осторожностью** – при циррозе печени, хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, гиперчувствительности к другим азолам, у детей и пожилых пациентов (см. также раздел «Особые указания»).

# Применение при беременности и лактации

Беременность является абсолютным противопоказанием для применения препарата Итраконазол.

Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период лактации, женщинам, применяющим капсулы Итраконазола, следует прекратить грудное вскармливание

**Способ применения и дозы**

Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать Миконихол 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 |
| Грибковый кератит | 200 мг 1 раз в сутки | 21день  Длительность лечения должна может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины |
| Оральный кандидоз | 100 мг 1 раз в сутки | 15 дней |
| Биодоступность итраконазола при пероральном приеме 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. | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами** | | | | | | | | | | |
|  | | | Дозы и продолжительность лечения | | | | | | | |
| Онихомикозы - пульс-терапия | | | Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы Итраконазола два раза в сутки (по 200 мг два 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 3 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. |
| Пораже-  ние ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей | 1-й  курс | Недели, свободные от приема Итраконазо-ла | | | | 2-й курс | Недели, свободные от приема Итраконазола | | | 3-й курс |
| Пораже-ние ногтевых пластинок кистей | 1-й  курс | Недели, свободные от приема Итраконазола | | | | 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 Миконихола 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 |
| **Аспергиллез** | 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 два 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 два раза в сутки | 8 месяцев |  |
| **Бластомикоз** | от 100 мг 1 раз сутки до 200 мг два раза в сутки | 6 месяцев |  |
| **Споротрихоз** | 100 мг 1 раз в сутки | 3 месяца |  |
| **Паракокцидиоидо-микоз** | 100 мг 1 раз в сутки | 6 месяцев | Данные об эффективности данной дозировки для лечения паракокцидиодомикоза у больных СПИДом отсутствуют. |
| **Хромомикоз** | 100-200 мг 1 раз в сутки | 6 месяцев |  |

\* - продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от клинической картины лечения.

Режим дозирования в педиатрической практике: поскольку данных о применении итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. Известно, что препарат назначался детям в возрасте от 3 до16 лет в дозировке 100 мг 1 раз в день для лечения системных грибковых инфекций, никаких побочных эффектов при этом не наблюдалось.

**Побочное действие**

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*: диспепсия (тошнота, рвота, диарея, запор, снижение аппетита), боль в животе.

*Со стороны гепато-билиарной системы:* обратимое повышение печеночных ферментов, гепатит, в очень редких случаях при применении Миконихола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

*Со стороны нервной системы*: головная боль, головокружение, периферическая невропатия

*Со стороны иммунной системы*: анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции

*Со стороны кожных покровов:* в очень редких случаях - мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона) кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция, светочувствительность

*Прочие:* нарушения менструального цикла, гипокалиемия, отечный синдром, застойная сердечная недостаточность и отек легких.

**Передозировка**

Данные отсутствуют. При случайной передозировке следует применять поддерживающие меры. В течение первого часа провести промывание желудка и, если это необходимо, назначить активированный уголь. Итраконазол не выводится при гемодиализе.

Какого-либо специфического антидота не существует.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на абсорбцию итраконазола

Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудка, снижают абсорбцию итраконазола, что связано с растворимостью оболочек капсул.

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола.

Итраконазол в основном расщепляется ферментом CYP3A4. Было изучено взаимодействие итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином, являющимися мощными индукторами фермента CYP3A4. Исследованием было установлено, что в этих случаях биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. Исследования взаимодействия с другими индукторами печеночных ферментов, такими как карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, не проводились, однако, аналогичные результаты можно предположить.

Сильные ингибиторы фермента CYP3A4, такие как ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин, могут увеличивать биодоступность итраконазола.

1. Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых ферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов. Перед началом приема сопутствующих лекарственных препаратов, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом по поводу путей метаболизма данного препарата, указанных в инструкции по медицинскому применению. После прекращения лечения концентрации итраконазола в плазме снижаются постепенно в зависимости от дозы и длительности лечения (см. раздел *Фармакокинетика*). Это необходимо принимать во внимание при обсуждении ингибирующего эффекта итраконазола на сопутствующие лекарственные средства.

Примерами таких лекарств являются:

*Препараты, которые нельзя назначать одновременно с итраконазолом:*

* Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, левометадон, сертиндол – совместное применение данных лекарственных средств с итраконазолом может вызывать повышение уровня этих веществ в плазме и увеличивать риск удлинения интервала QT и в редких случаях – возникновение мерцательной аритмии желудочков (torsade de pointes).
* расщепляемые ферментом CYP3A4 ингибиторы редуктазы ГМГ- КоА такие, как симвастатин и ловастатин.
* мидазолам для приема внутрь и триазолам,
* алкалоиды спорыньи такие как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин,
* Блокаторы кальциевых каналов – в дополнение к возможному фармакокинетическому взаимодействию, связанному с общим путем метаболизма с участием фермента CYP3A4, блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который усиливается при одновременном приеме с итраконазолом.

*Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрациями в плазме, действием, побочными эффектами.*

В случае одновременного назначения с итраконазолом дозу этих препаратов, если необходимо, следует уменьшать.

1. Пероральные антикоагулянты;
2. Ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ритонавир, индинавир, саквинавир;
3. Некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат;
4. Расщепляемые ферментом CYP3A4 блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил и производные дигидропиридина;
5. Некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус (также известный как рапамицин);
6. Некоторые расщепляемые ферментом CYP3A4 ингибиторы редуктазы ГМГ- КоА такие, как аторвастатин
7. Некоторые глюкокортикостероиды, такие как будесонид, дексаметазон и метилпреднизолон
8. Другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, мидазолам для внутривенного введенгия, рифабутин, эбастин, ребоксетин, цилостазол, дизопирамид, элетриптан, галофантрин, репаглинид

Взаимодействия между итраконазолом и зидовудином и флувастатином не обнаружено.

Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтистерона.

1. Влияние на связывание белков.

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

**Особые указания**

* Женщинам детородного возраста, принимающим капсулы Итраконазола, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
* Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые могут оказывать тот же эффект, необходимо соблюдать осторожность. Сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола. Итраконазол не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания 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 серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие заболеваний сердца, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; серьезные заболевания легких, такие как обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах застойной сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, при этом необходимо мониторировать больного на предмет возникновения симптомов застойной сердечной недостаточности. При их появлении прием капсул Итраконазола необходимо прекратить.
* При сниженной кислотности желудочного сока: при этом состоянии абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), рекомендуется их использовать не ранее, чем через 2 часа после приема капсул Итраконазола. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протоновой помпы, рекомендуется принимать капсулы Итраконазола с колой.
* В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это отмечалось у пациентов, уже имевших заболевания печени, у пациентов, с другими тяжелыми заболеваниями, получавших терапию итраконазолом по системным показаниям, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксичекским действием. У некоторых пациентов не выявлялись очевидные факторы 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. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом поражении печени при приеме других препаратов не следует назначать лечение Итраконазолом за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В этих случаях необходимо во время лечения контролировать активность печеночных ферментов.
* Нарушения функции печени: итраконазол метаболизируется преимущественно в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный Т1/2 итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.
* Нарушения функции почек: Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью полный Т1/2 итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.
* Пациенты с иммунодефицитом: Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов.
* Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни: вследствие фармакокинетических характеристик итраконазола в виде капсул не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу для жизни пациентов.
* Больные СПИДом

Лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии больным СПИДом, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций, например, споротрихоза, бластомикоза, гистоплазмоза или криптококкоза (как менингеального, так и неменингеального), у которых существует риск рецидива.

* Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул Итраконазола.

Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами**

Итраконазол вызывает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы и органов чувств, такие как головокружение, нарушение зрения, включая расплывчатость и диплопию, которые могут оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и на работу с механизмами**.**

**Формы выпуска**

Капсулы 100 мг.

По 5, 6 или 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 оС.

Хранить в недоступном для детей месте

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/организация, принимающая претензии:**

АО «АВВА РУС», Россия, 121614,

г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д.30,

корп. 9.

Тел/факс: +7 (495) 956-75-54.

[avva.com.ru](http://www.avva-rus.ru)

**Адрес места производства:**

АО «АВВА РУС», Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская,

д. 53а.

Тел.: +7 (8332) 25-12-29; +7 (495) 956-75-54.