

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ІТРАЛ
(ITRAL)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 капсула містить: ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза (моногідрат), целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, повідон.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група.

Противіробкові препарати для системного застосування. Код АТС J02A C02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками: вульвовагінальний кандидоз; дерматологічні /офтальмологічні грибові захворювання – дерматофітоз, висівкоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз; оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами; системні мікози – системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт): пацієнтам з порушеним імунітетом і всім пацієнтам із криптококозом центральної нервової системи – лише у разі неефективності лікування іншими противіробковими препаратами; гістоплазмоз, споротрихоз, параконцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози.

Противіказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати Ітрал для лікування оніхомікозу пацієнтам з ознакою порушень функції серця (хронічна серцева недостатність або наявність цього захворювання в анамнезі), порушення функції печінки, включаючи недостатність печінки. Дитячий вік до 16 років.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо відразу після прийому висококалорійної їжі. Капсули слід ковтати цілими. При вульвовагінальному кандидозі препарат призначають у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 1 дня або в дозі 200 мг 1 раз на добу протягом 3 днів.

При висівкоподібному лишаї – 200 мг 1 раз на добу протягом 7 днів.

При дерматофітозах – 200 мг 1 раз на добу протягом 7 днів або 100 мг 1 раз на добу протягом 15 днів. У разі ураження висококератинізованих ділянок (наприклад, епідермофітія кистей рук і ступень) проводять додатковий курс лікування дозами 200 мг двічі на добу протягом 7 днів або 100 мг на добу протягом 30 днів.

При кандидозі ротової порожнини – 100 мг 1 раз на добу протягом 15 днів.

При грибовому кератиті – 200 мг 1 раз на добу протягом 21 дня.

При оніхомікозі – 200 мг на добу протягом 3 місяців або проводять повторні курси лікування методом пульс-терапії, призначаючи препарат у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 1 тижня з перервами за схемами: при ураженні нігтьових пластинок на пальцях ніг, як з ураженням на руках, так і без нього, проводять 3 курси лікування (1 тиждень – прийом препарату, потім 3 тижні – перерва). При ураженні нігтьових пластинок тільки на руках проводять 2 курси лікування (1 тиждень – прийом препарату, 3 тижні – перерва).

При системному аспергільозі препарат призначають у дозі 200 мг 1 раз на добу протягом 2 - 5 місяців; за необхідності дозу препарату підвищують до 200 мг 2 рази на добу (у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання).

При системному кандидозі – 100 - 200 мг 1 раз на добу протягом від 3 тижнів до 7 місяців, за

необхідності дозу препарату підвищують до 200 мг 2 рази на добу.

При системному криптококозі (без ознак менінгіту) – 200 мг 1 раз на добу від 2 місяців до 1 року.

При криптококовому менінгіті – 200 мг 2 рази на добу від 2 місяців до 1 року.

При гістоплазмозі – від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу протягом 8 місяців.

При споротрихозі – 100 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців.

При паракочидіодозі (паракокцидіодомікозі) – 100 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців.

При хромомікозі – 100 - 200 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців.

При бластомікозі – від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців.

У деяких хворих з порушеннями імунітету (наприклад, при СНІДі, після трансплантації органів або нейтропенії) може виникнути потреба в підвищенні дози препарату.

Побічні реакції.

Найбільш розповсюдженими побічними реакціями були реакції з боку *шлунково-кишкового тракту*: диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор. Інші можливі побічні реакції: головний біль, алергічні реакції (свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк), синдром Стівенса-Джонсона, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, застійна серцева недостатність та набряк легень.

Вкрай рідко повідомлялось про наступні побічні ефекти:

лімфатична система та кров: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія;

імунна система: сироваткова хвороба, анафілактичні, анафілактоїдні реакції;

метаболічні розлади: гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія;

нервова система: периферична нейропатія, парестезія, гіпостезія, запаморочення;

органа зору: порушення зору, включаючи диплопію, відчуття “пелени” перед очима;

слух та вестибулярний апарат: шум у вухах;

шлунково-кишковий тракт: блювання, діарея, дисгезія;

гепатобіліарна система: тяжка гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки гострої та фатальної печінкової недостатності), гепатит, оборотне зростання активності печінкових ферментів;

шкіра та підшкірні тканини: токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитопластичний васкуліт, алопеція, фоточутливість;

опорно-руховий апарат і сполучні тканини: міалгія, артралгія;

нирки та сечовивідні шляхи: полакіурія, нетримання сечі;

репродуктивна система: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція;

загальні порушення: набряки.

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування немає. Якщо трапилось випадкове передозування, слід вжити підтримувальних заходів. Протягом першої години після прийому внутрішньо слід промити шлунок. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження щодо застосування ітраконазолу у вагітних жінок відсутні. З огляду на це Ітрал у капсулах не слід призначати вагітним за винятком випадків системного мікозу, який загрожує життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід.

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

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються в грудне молоко, тому при лікуванні Ітралом у період лактації рекомендується припинити годування груддю.

Діти.

Оскільки клінічних даних щодо застосування капсул Ітрал у дітей недостатньо, не рекомендується призначати препарат пацієнтам цієї вікової групи.

Особливості застосування.

Відомо, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням Ітралу.

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу в кишковому тракті з капсул Ітрал погіршується. Пацієнти, які одночасно з Ітралом приймають препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад, хворим на СНІД чи тим, які застосовують H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Ітрал з напоями типу кола. При застосуванні Ітралу дуже рідко зустрічаються випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи гостру та фатальну печінкову недостатність. Зафіксовані побічні явища спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, або в пацієнтів, які лікувались за систематичними показаннями та /або приймали гепатотоксичні препарати. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі протягом перших тижнів. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітрал. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, абдомінального болю або темного забарвлення сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або тим, які мали випадки печінкової токсичності при застосуванні інших препаратів, лікування рекомендується не розпочинати, крім тих випадків, коли очікуваний результат перевищує ризик розвитку гепатопорушень. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Порушення функції печінки: біодоступність препарату при пероральному застосуванні у пацієнтів з цирозом печінки дещо зменшується, тому може знадобитися корекція дози.

Порушення функції нирок: біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку може розглядатись питання щодо коригування дози.

Лікування слід припинити при виникненні невропатії, яка може бути пов'язана із застосуванням капсул Ітрал.

З огляду на фармакокінетичні особливості препарату, ітраконазол у капсулах не рекомендується для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

У хворих на СНІД, які лікувались від системних мікозів, таких як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (включаючи криптококовий мейнінгіт) і які знаходяться у групі ризику розвитку рецидиву, необхідність підтримувального лікування повинна бути розглянута лікарем.

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

Під час лікування слід утримуватись від керування автотранспортом і занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з рифампіцином, рифабутином та фенітоїном біодоступність ітраконазолу та гідроксіітраконазолу значно знижується, що призводить до значного зменшення ефективності препарату. Таким чином, одночасне застосування ітраконазолу з цими препаратами, які є потенційними індукторами ферментів, не рекомендується. Дослідження взаємодії ітраконазолу з іншими індукторами ферментів, такими як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид, не проводились, але можуть очікуватись аналогічні взаємодії.

Оскільки ітраконазол розщеплюється переважно ферментом CYP3A4, потенційні інгібітори цього ферменту можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу, наприклад, ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин.

Ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ферментами типу цитохрому CYP3A4. Результатом цього може бути посилення або пролонгування їх дії, включаючи побічні реакції. Після припинення лікування рівні ітраконазолу в плазмі знижуються поступово, залежно від доз та тривалості лікування. Це слід враховувати при оцінці інгібуючого ефекту ітраконазолу на метаболізм препаратів, що застосовуються одночасно.

Терфенадин, астемізол, бепридил, мізоластин, цизаприд, триазолам, левацетилметадол, сертиндол, пероральний мідазолам, дофетилід, хінідин, пімозид, нісолдипін, триазолам, препарати, що розщеплюються ферментом СУР3А4 – інгібітори редуктази ГМГ-КоА, такі як симвастатин та ловастатин, ергоалкалоїди, такі як дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін та метилергометрин *не можна застосовувати під час лікування Ітралом*.

Блокатори кальцієвих каналів можуть спричиняти негативний інотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу; ітраконазол може зменшувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. При одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно дотримуватись обережності.

Лікарські засоби, при призначенні яких необхідний контроль за рівнем їх концентрації в плазмі, дією та побічними ефектами (при їх сумісному призначенні з ітраконазолом дозу зазначених препаратів, за необхідності, слід зменшувати): пероральні антикоагулянти; інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ритонавір, індинавір, саквінавір; деякі протипухлинні препарати, такі як алкалоїди барвінку рожевого (*Vinca*), бусульфан, доцетаксел та триметрексат; блокатори кальцієвих каналів, що розщеплюються ферментом СУР3А4, такі як дигідропіридин та верапаміл; деякі імуносупресивні засоби: циклоспорин, такролімус, рапаміцин (також відомий як сиролімус); деякі препарати, що розщеплюються ферментом СУР3А4 – інгібітори редуктази ГМГ-КоА, такі як аторвастатин; деякі глюкокортикостероїди, такі як будесонід, дексаметазон, метилпреднізолон; дигоксин (через інгібування Р-глікопротеїну); інші препарати: карбамазепін, атривастатин, буспірон, алфентаніл, фентаніл, цилостазол, дизопірамід, елетриптан, галофантрин, алпразолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, метилпреднізолон, ебастин, ребоксетин, репаглінід.

Взаємодія ітраконазолу з зидовудином та флувастатином не виявлена.

Не спостерігалось впливу ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу та норетистерону.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Похідний триазолу, синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Механізм дії обумовлений інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До препарату чутливі: *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* та деякі інші мікроорганізми. Клінічний ефект препарату повною мірою проявляється через 2 - 4 тижні після закінчення терапії хворих на мікози шкіри та через 6 - 9 місяців після закінчення лікування хворих на оніхомікози (по мірі зміни нігтів).

Фармакокінетика.

Всмоктування: максимальна біодоступність ітраконазолу відмічається при прийомі препарату відразу після їди. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація ітраконазолу у плазмі крові спостерігається через 3 - 4 години. При тривалому застосуванні стабільна концентрація ітраконазолу у плазмі крові досягається через 1 - 2 тижні і через 3 - 4 години після прийому останньої дози препарату становить: 0,4 мкг/мл – при прийомі 0,1 г препарату 1 раз на добу; 1,1 мкг/мл – при прийомі 0,2 г препарату 1 раз на добу; 2 мкг/мл – при прийомі 0,2 г препарату 2 рази на добу.

Розподіл: 99,8 % активної речовини зв'язується з білками плазми крові. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, причому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2 - 3 рази перевищує концентрацію ітраконазолу в плазмі крові. Концентрація ітраконазолу в тканинах, які вміщують кератин, особливо в шкірі, в 4 рази перевищує концентрацію у плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу в шкірі зберігається протягом 2 - 4 тижнів після закінчення 4-тижневого курсу лікування. Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиждень після початку лікування і зберігається не менше ніж 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (меншою мірою) залози шкіри.

Метаболізм: ітраконазол метаболізується в печінці з утворенням великої кількості похідних, одне з яких – гідроксіітраконазол – чинить зіставну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*

Виведення: виведення ітраконазолу із плазми крові двофазне, з кінцевим періодом напіввиведення 1 - 1,5 доби. Приблизно 35 % прийнятої дози препарату виводиться з сечею у вигляді метаболітів протягом 1 тижня, з яких у незміненому вигляді виводиться менше 0,03 %. З калом у незміненому вигляді виводиться близько 3 - 18 % прийнятої дози препарату.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках: у хворих з нирковою та печінковою недостатністю, а також у деяких хворих з імуносупресією (наприклад, при СНІДі, нейтропенії, після трансплантації органів) біодоступність ітраконазолу може знижуватись.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: капсули оранжевого кольору, вміст капсул – пелети білого або сірого кольору.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі від 8 °С до 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 капсул у блістері, № 15 □ 10 у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Амеда Фарма Пвт. Лтд.

Місцезнаходження.

Ахмабад-9, Гуджарат, Індія.