ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ИТРАКОНАЗОЛ

Регистрационный номер: ЛП-002620
Торговое название: Итраконазол
Международное непатентованное название: итраконазол
Лекарственная форма: капсулы
Состав на одну капсулу:
Активное вещество: пеллет итраконазола (22%) - 455 мг, в пересчете на итраконазол - 100 мг
Состав капсул:
Корпус: желатин - до 100%
Крышечка: краситель индигокармин - 0,0471%, титана диоксид - 1,0%, желатин - до 100%.
Состав на 1000 г пеллет:
Активное вещество: итраконазол - 220,00 г,
Вспомогательные вещества: сахароза - 117,05 г, сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная) - 347,19 г, гипромеллоза - 280,53 г, метилпарагидроксибензоат натрия - 0,165 г, пропилпарагидроксибензоат натрия - 0,015 г, бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] (эудрагит Е 100) - 35,05 г.
Описание:
Капсулы № 0, корпус - прозрачный натурального цвета желатина, крышечка - непрозрачная синяя.
Содержимое капсул - белые или почти белые сферические пеллеты.
Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство
Код АТХ: J02AC02
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Итраконазол - синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Механизм действия итраконазола заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола - основного компонента клеточной мембраны гриба, участвующего в поддержании структурной целостности мембраны. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису клетки, что и обуславливает противогрибковый эффект препарата.
Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:
- дерматофитами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum);
- дрожжеподобными грибами (Candida spp., в том числе C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, Cryptococcus neoformans, Malassezia spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp.);
Aspergillus spp.; Histoplasma spp., включая H. capsulatum; Paracoccidiides brasiliensis; Sporothrix schenckii; Fonsecaea spp.; Cladosporium spp.; Blastomyces dermatitidis; Coccidiodes immitis, Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei и многими другими.
Candida krusei, Candida glabrata и Candida tropicalis - являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами Candida.
Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются Zygomyces (Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp. и Absidia spp.), Fusarium spp., Scedosporium spp. и Scopulariopsis spp.
Устойчивость к азолам развивается медленно и часто является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы развития устойчивости включают в себя гиперэкспрессию гена ERG11, кодирующего фермент 14α-деметилазу, который является основной мишенью действия азолов, и точечные мутации ERG11, приводящие к уменьшению связывания ферментов с азолами и/или к активации транспортных систем, что приводит к увеличению выведения азолов. Наблюдалась перекрестная устойчивость Candida spp. к препаратам группы азолов, хотя устойчивость к одному препарату этой группы необязательно означает наличие устойчивости к другим препаратам группы азолов. Сообщалось о штаммах Aspergillus fumigates, устойчивых к итраконазолу.
Фармакокинетика
Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации итраконазола и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») при многократном приеме в 4-7 раз выше, чем при однократном приеме. Максимальная равновесная концентрация итраконазола в плазме составляет около 2 мкг/мл при применении 200 мг итраконазола 1 раз в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16-28 часов при однократном приеме и 34-42 часа при многократном приеме. 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.
Абсорбция
После приема внутрь итраконазол быстро абсорбируется. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2-5 часов после перорального приема. Абсолютная биодоступность итраконазола составляет около 55%. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды.
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 остается только 0,2% итраконазола. Кажущийся объем распределения > 700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в легких, почках, костях, желудке, селезенке и мышцах, в 2-3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом концентрация итраконазола 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
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
Примерно 35% итраконазола выводится в виде неактивных метаболитов почками в течение одной недели и около 54% кишечником.
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 от 2 до 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.
Нарушение функции печени
Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. У пациентов с циррозом печени при однократном приеме 100 мг итраконазола средняя максимальная концентрация итраконазола в плазме крови была значительно ниже, чем у здоровых добровольцев. Данные о длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом печени отсутствуют.
Нарушение функции почек
Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. Проведение диализа не влияет на период полувыведения или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Грибковые инфекции, вызванные чувствительными к итраконазолу возбудителями:
- 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 не эффективны.
  • гистоплазмоз,
  • бластомикоз,
  • споротрихоз,
  • паракокцидиоидомикоз,
  • прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
• Повышенная чувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам.
• Одновременный прием препаратов субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
• Одновременный прием мидазолама (перорально) и триазолама.
• Одновременное применение препаратов алкалоидов спорыньи, таких как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин.
• Одновременное применение элетриптана; нисолдипина.
• 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 и период грудного вскармливания.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
- при циррозе печени;
- при тяжелых нарушениях функции печени и почек;
- при повышенной чувствительности к другим азолам;
- при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые могут увеличивать или снижать концентрацию итраконазола в плазме крови или при одновременном применении с препаратами, концентрация которых в плазме может изменяться (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- у детей старше 3 лет и пожилых пациентов.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Беременность
Препарат противопоказан при беременности.
Женщинам детородного возраста, принимающим итраконазол, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
Период грудного вскармливания
Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь, 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
Разноцветный 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 раза 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 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.				
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				
Онихомикозы — пульс-терапия	**Дозы и продолжительность лечения**			
	Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы препарата 2 раза в сутки (по 200 мг 2 раза в сутки) в течение 1 нед. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется 2 курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется 3 курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3нед. 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 приема препарата			2-й курс	Недели, свободные от приема препарата			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата			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 мес

Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 нед после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6-9 мес после окончания лечения ногтевых инфекций.

Системные микозы			
Показание	**Доза**	**Средняя продолжительность лечения***	**Замечания**
Аспергиллез	200 мг 1 разв сутки	2-5 мес	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 нед до 7 мес	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 мес до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза в сутки	от 2-х мес до 1 года	Поддерживающая терапия, см. раздел «Особые указания»
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 разав сутки	8 мес	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз сутки до 200 мг 2 раза в сутки	6 мес	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 мес	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 мес	Данные об эффективности данной дозы для лечения паракокцидиоидомикоза у больных СПИДом отсутствуют
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 мес	

*Продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от эффективности лечения.
Клинических данных о применении итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется применять препарат детям старше 3 лет только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск.
Данные о применении итраконазола у пожилых пациентов ограничены, рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. При выборе дозы препарата для лечения пациентов пожилого возраста рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, чаще встречающихся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.
Нарушение функции печени
Данные о применении итраконазола для лечения пациентов с нарушением функции печени ограничены. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов.
Нарушение функции почек
Данные о применении итраконазола для лечения пациентов с нарушением функции почек ограничены. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы препарата.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Побочные действия препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: Очень часто (≥1/10)
Часто (≥1/100, <1/10)
Нечасто (≥1/1000, <1/100)
Редко (≥1/10000, <1/1000)
Очень редко (<1/10000), включая единичные случаи
Частота не известна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных)
Инфекционные и паразитарные заболевания:
Нечасто: ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
Редко: лейкопения.
Очень редко: нейтропения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы:
Очень редко: сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические и анафилактоидные реакции.
Нарушения со стороны обмена веществ:
Очень редко: гипертриглицеридемия, гипокалиемия.
Нарушения со стороны нервной системы:
Не часто: головная боль, головокружение, парестезия.
Редко: гипестезия.
Очень редко: периферическая нейропатия.
Нарушения со стороны органа зрения:
Редко: нечеткое зрение.
Очень редко: диплопия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:
Редко: звон в ушах.
Очень редко: стойкая или временная потеря слуха.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:
Очень редко: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.
Нарушения со стороны системы органов дыхания:
Очень редко: отек легких, одышка.
Нарушения со стороны пищеварительной системы:
Часто: боль в животе, тошнота.
Нечасто: рвота, диарея, запор, диспепсия, дисгевзия, метеоризм.
Очень редко: панкреатит.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:
Нечасто: гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.
Очень редко: тяжелое токсическое поражение печени (в том числе несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом), гепатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
Часто: сыпь.
Нечасто: крапивница, зуд, гиперчувствительность, алопеция.
Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, светочувствительность.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы:
Очень редко: миалгия, артралгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
Редко: поллакиурия.
Очень редко: недержание мочи.
Нарушения со стороны репродуктивной системы:
Нечасто: нарушение менструального цикла.
Редко: эректильная дисфункция.
Лабораторные показатели и инструментальные исследования:
Очень редко: повышение активности креатинфосфокиназы крови.
Общие расстройства:
Нечасто: отечный синдром.
Очень редко: гипертермия.
ПЕРЕДОЗИРОВКА
Симптомы, наблюдаемые, при передозировке итраконазола были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата.
Лечение: специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию, сделать промывание желудка раствором натрия гидрокарбоната, дать активированный уголь. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Итраконазол в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Другие лекарственные препараты, которые также метаболизируются с участием данного изофермента или изменяют его активность, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Сходным образом, итраконазол может влиять на фармакокинетику лекарственных средств, которые также метаболизируются при участии данного изофермента. Итраконазол относится к сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. При одновременном применении итраконазола с другими лекарственными средствами рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению для выяснения способа метаболизма препарата и решения вопроса о необходимости изменения его дозы.
Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови
Лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока (например, антацидные средства, такие как гидроксид алюминия, или средства, подавляющие секрецию соляной кислоты, такие как антагонисты H2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы), нарушают всасывание итраконазола. Данные лекарственные препараты рекомендуется применять с осторожностью в сочетании с препаратом Итраконазол.
- Итраконазол рекомендуется принимать совместно с напитками, содержащими колу, при совместном применении лекарственных средств, снижающих кислотность желудочного сока.
- Рекомендуется принимать лекарственные препараты, нейтрализующие соляную кислоту (например, гидроксид алюминия), минимум за 1 час до или через 2 часа после приема препарата Итраконазол.
- При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.
Совместное применение итраконазола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 может способствовать снижению биодоступности итраконазола и гидроксиитраконазола до такой степени, что в значительной степени будет снижаться эффективность лекарственного средства:
• Антибактериальные средства: изониазид, рифабутин, рифампицин.
• Противосудорожные препараты: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
• Противовирусные препараты: эфавиренз, невирапин.
Таким образом, применение сильных индукторов изофермента CYP3A4 совместно с итраконазолом не рекомендуется. Рекомендуется избегать применения данных лекарственных средств в течение двух недель до начала приема итраконазола и во время лечения препаратом, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный со снижением эффективности итраконазола. При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.
Лекарственные препараты, которые могут вызывать увеличение концентрации итраконазола в плазме крови
Применение сильных индукторов изофермента CYP3A4 одновременно с итраконазолом может приводить к увеличению биодоступности итраконазола. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4:
• Антибактериальные препараты: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.
• Противовирусные средства: дарунавир в комбинации с ритонавиром, фосампренавир в комбинации с ритонавиром, индинавир, ритонавир.
Данные лекарственные препараты рекомендуется применять с осторожностью совместно с итраконазолом. Рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих итраконазол совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации фармакологических эффектов итраконазола, при необходимости возможно снижение дозы итраконазола.
Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может увеличиваться при совместном применении с итраконазолом.
Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут нарушать метаболизм лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и препятствовать транспортировке препаратов под действием P-гликопротеина. Это может привести к увеличению плазменной концентрации данных лекарственных препаратов и/или их активных метаболитов при совместном приеме с итраконазолом. Повышение плазменной концентрации может вызвать усиление или пролонгацию как терапевтических, так и нежелательных эффектов данных лекарственных средств. Прием совместно с итраконазолом лекарственных средств, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и способных удлинять интервал QT на электрокардиограмме, может быть противопоказан, так как это может привести к развитию желудочковых тахиаритмий, включая аритмию по типу «пируэт», которая является потенциально опасным для жизни состоянием. После прекращения лечения плазменная концентрация итраконазола снижается до практически неопределимой в течение от 7 до 14 дней, в зависимости от дозы препарата и продолжительности лечения. Угрожающие жизни аритмии сердца и/или внезапная смерть отмечались у пациентов при одновременном применении метадона. У пациентов с циррозом печени или тех, кто одновременно принимает ингибиторы фермента CYP3A4, снижение концентрации препарата может быть более медленным. Это особенно важно во время начала проведения терапии с использованием лекарственных препаратов, на метаболизм которых влияет итраконазол.
Взаимодействующие лекарственные средства подразделяются на следующие категории:
«Противопоказаны»: не при каких обстоятельствах нельзя применять данный лекарственный препарат в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола.
«Не рекомендуется»: рекомендуется избегать применения данного лекарственного средства во время лечения и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный с проводимой терапией. Если нельзя избежать использования данной комбинации лекарственных средств, рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прекратить или уменьшить дозу лекарственных средств.
При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.
«Применять с осторожностью»: следует проводить тщательный мониторинг при совместном применении лекарственного препарата с итраконазолом. При совместном применении лекарственных средств рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.
Ниже представлены примеры лекарственных средств, плазменная концентрация которых может увеличиваться под действием итраконазола.

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Применять с осторожностью
Альфа-адреноблокаторы		Тамсулозин	
Наркотические анальгетики	Левацетилметадол (левометадил), Метадон	Фентанил	Алфентанил Бупренорфин для внутривенного и сублингвального введения Оксикодон
Антиаритмические средства	Дизопирамид, Дофетилид, Дронедарон, Хинидин		Дигоксин
Противотуберкулезные средства		Рифабутин[1]	
Антикоагулянты и антиагреганты		Ривароксабан	Кумарины, Цилостазол, Дабигатран
Противосудорожные препараты		Карбамазепин[1]	
Противодиабетические препараты			Репаглинид, Саксаглиптин
Противогельминтные и антипротозойные средства	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные препараты	Астемизол, Мизоластин, Терфенадин		Эбастин
Лекарства против мигрени	Алкалоиды спорыньи, такие как дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин метилэргометрин (метилэргоновин)		Элетриптан
Противоопухолевые препараты	Иринотекан	Дасатиниб, Нилотиниб, Трабектедин	Бортезомиб, Бузульфан, Доцетаксель, Эрлотиниб, Иксабепилон, Лапатиниб, Триметрексат, Алкалоиды барвинка
Нейролептики, анксиолитики и снотворные средства	Лурасидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам		Алпразолам, Арипипразол, Бротизолам, Буспирон, Галоперидол, Мидазолам для внутривенного введения, Пероспирон, Кветиапин, Рамелтеон, Рисперидон
Противовирусные препараты			Маравирок, Индинавир[2], Ритонавир[2], Саквинавир
Бета-адреноблокаторы			Надолол
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов	Бепридил, Фелодипин, Лерканидипин, Нисолдипин		Другие дигидропиридины, включая верапамил
Другие препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему	Ивабрадин, Ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Препараты, влияющие на органы желудочно-кишечного тракта	Цизаприд		Апрепитант, Домперидон
Иммунносупрессанты		Эверолимус	Будесонид, Циклесонид, Циклоспорин, Дексаметазон, Флутиказон, Метилпреднизолон, Рапамицин (сиролимус), Такролимус, Темсиролимус
Препараты, регулирующие липидный обмен	Ловастатин, Симвастатин, Аторвастатин		
Препараты, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания		Сальметерол	
СИОЗС, трициклические и другие антидепрессанты			Ребоксетин
Препараты, используемые в урологии		Варденафил	Фезотеродин, Имидафенацин, Силденафил, Солифенацин, Тадалафил, Толтеродин
Другие	Колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек	Колхицин	Алитретиноин (лекарственные формы для перорального приема), Цинакальцет, Мозавептан, Толваптан.

[1] - См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать снижению плазменной концентрации итраконазола».
[2] - См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать увеличению плазменной концентрации итраконазола».
Препараты, плазменная концентрация которых может снижаться под действием итраконазола
Одновременное применение итраконазола с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам может снизить концентрацию в плазме мелоксикама. Рекомендуется с осторожностью применять мелоксикам одновременно с итраконазолом, а так же тщательно контролировать клиническое состояние пациента и возникновение побочных эффектов. В случае необходимости следует корректировать дозу мелоксикама.
Дети
Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Влияние на деятельность сердца
Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом 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. Препарат 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 серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни легких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отеками). Пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков прием итраконазола необходимо прекратить.
Лекарственные взаимодействия
Одновременный прием 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Перекрестная гиперчувствительность
Данные в отношении наличия перекрестной гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми средствами с азольной структурой (из группы азолов), отсутствуют. При наличии гиперчувствительности к другим азолам следует с осторожностью применять итраконазол.
Сниженная кислотность желудочного сока
При сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, алюминия гидроксид), рекомендуется их использовать не ранее, чем через 2 часа после приема препарата. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим блокаторы H2 гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать препарат Итраконазол с напитками, содержащими колу. Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости.
Влияние на функцию печени
В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у больных с другими тяжелыми 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 или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае появления 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 повышением активности «печеночных» ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует применять препарат Итраконазол за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В таких случаях необходимо во время лечения контролировать активность «печеночных» ферментов. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени 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 ограничены, у некоторых пациентов с нарушением функции почек экспозиция итраконазола может быть понижена. Поэтому у таких пациентов препарат следует принимать с осторожностью. 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 пациентов с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов.
Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни
Не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу для жизни пациентов, применять итраконазол для перорального приема (капсулы).
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.
Применение в педиатрической практике
Поскольку клинических данных о применении итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется применять препарат детям старше 3 лет только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск.
Женщинам детородного возраста, принимающим итраконазол, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом итраконазола.
Потеря слуха
Сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином. Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима.
Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. При применении препарата возможно возникновение таких побочных эффектов как головокружение, нечеткое зрение и потеря слуха. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.
ФОРМА ВЫПУСКА
Капсулы 100 мг.
По 5, 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 5, 10, 15, 20, 30, 50 или 100 капсул в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или банки полимерные для лекарственных средств.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года. Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»

ООО «Озон Фарм»
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6-А, стр. 1
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6-А
Тел./факс: (84862) 2-90-06
В случае изготовления препарата на производственной площадке ООО «Озон», Россия:
ООО «Озон»
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6
Тел./факс: (84862) 3-41-09