

From:

To:

Date: 2/15/2022 11:33:44 PM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІТРУНГАР
(ITRUNGAR)

Склад:

діюча речовина: ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини:

пелети містять: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, сахароза;

оболонка капсули містить:

корпус: хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 219), натрію лаурилсульфат, вода очищена, желатин;

ковпачок: FD&C зелений № 3, титану діоксид (Е 171), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 219), натрію лаурилсульфат, вода очищена, желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом жовтого та кришкою зеленого кольору або навпаки (розмір 0); вміст капсули – пелети від білого до сірого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Похідне триазолу, синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Механізм дії зумовлений інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До препарату чутливі: *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*), *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 пацієнтів з оніхомікозом (у міру зміни нігтів).

Фармакокінетика.

Всмоктування: максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при прийомі препарату одразу після їди. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація ітраконазолу у плазмі крові спостерігається через 2,5 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 у різних тканинах організму, при цьому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2–3 рази перевищує концентрацію ітраконазолу у плазмі крові. Концентрація ітраконазолу у 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 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (меншою мірою) залози шкіри.

Метаболізм: ітраконазол метаболізується у печінці з утворенням великої кількості похідних, одне з яких – гідроксіітраконазол – має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*.

Виведення: виведення ітраконазолу з 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 незмінному стані виводиться менше 0,03 %. З калом у незмінному стані виводиться приблизно 3–18 % прийнятої дози препарату.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками:

- вульвовагінальний кандидоз;
- дерматологічні/офтальмологічні грибкові захворювання: дерматомікоз, висівкоподібний лишай; грибковий кератит;
- оральний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами, дріжджами;
- системні мікози: системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт (імуноослабленим пацієнтам із криптококозом та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи (ЦНС) препарат можна призначати лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами);
- гістоплазмоз, споротрихоз, паракокцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що виникають вкрай рідко.

Протипоказання.

Капсули Ітругар протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до препарату або його компонентів.

Протипоказане одночасне застосування наступних лікарських засобів із капсулами Ітругар (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- субстратів CYP3A4, які можуть подовжувати інтервал QT, таких як астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадил), мізоластин, пімозид, хінідин, сертиндол та терфенадин. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю.

Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, зокрема до тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком;

- інгібіторів HMG-CoA редуктази, які метаболізуються CYP3A4, таких як ловастатин та симвастатин;

- триазоламу та перорального мідазоламу;

- алкалоїдів ріжків, наприклад дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін);

- нізолдипіну.

Протипоказане застосування капсул Ітругар пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати капсули Ітругар у період вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом, а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, препарат слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад алюмінію гідроксид), слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування препарату;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності – збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксіїтраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також див. підрозділ «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- противірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційо-ваний ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно розвитку симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксіітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі крові.

Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказано одночасне призначення ітраконазолу та ліків, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Пацієнтам із цирозом печінки або пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відмінити препарат слід поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповано у такі категорії

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу у плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендований у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом та рекомендації щодо застосування

Таблиця 1

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
Альфа-блокатори		Тамсулозин	
Анальгетичні	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
Антиаритмічні	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин

Антибактеріальні		Рифабутин ^а	
Антикоагулянти та антитромбоцитарні		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
Протисудомні		Карбамазепін ^а	
Протидіабетичні			Реваглінід, саксагліптин
Антигельмінтні та протипротозойні	Галофантрин		Празиквантел
Антигістамінні	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
Проти мігрені	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
Антинеопластичні	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
Антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
Противірусні			Маравірок, індинавір ^б , ритонавір ^б , саквінавір
Бета-блокатори			Надолол
Блокатори кальцієвих каналів	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нізолдипін		Інші дигідропіридини, у т.ч. верапаміл
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	
Діуретики	Еплеренон		

Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	Цизаприд		Апрепітант, домперидон
Імуносупресори		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
Засоби, які регулюють рівень ліпідів	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Засоби, які впливають на дихальну систему		Сальметерол	
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти			Ребоксетин
Засоби, які впливають на сечовидільну систему		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
Інші	Колхіцин пацієнтам з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол.

Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід призначати з обережністю при одночасному застосуванні ітраконазолу та контролювати терапевтичну і побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість

Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні капсул Ітругар пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце

У дослідженнях із застосуванням ітраконазолу для внутрішньовенного введення з участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол проявляє негативний інотропний ефект, повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори як тяжкість діагнозу, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату Ітругар необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, який може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко повідомляли про тяжку гепатотоксичність, включаючи випадки гострої летальної печінкової недостатності. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітругар. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку появи симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. У разі наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування слід розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках

необхідний моніторинг функцій печінки.

Зниження кислотності шлунка

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул Ітрунгар погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунка, спричиненою хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати препарат з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад з недієтичною колою) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування капсул Ітрунгар пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Ітрунгар не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування не переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки

Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів та розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху

Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад пацієнти з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Ітрунгар не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД

У пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (менінгеальний або неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримуючого лікування.

Нейропатія

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням капсул Ітрунгар, слід припинити лікування.

Розлади вуглеводного обміну

Препарат містить сахарозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність

Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів *Candida*, які спричиняють захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами Ітругар.

Потенціал взаємодії

Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, до виникнення побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або до раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказані, не слід застосовувати або дозволяється застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ітругар не слід призначати вагітним, окрім станів, що загрожують життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності обмежені. Повідомляли про випадки аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок з ітраконазолом не був встановлений.

Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу на жінок у I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з такими у жінок, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку

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

Період годування груддю

Дуже незначні кількості ітраконазолу проникають у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Ітругар для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

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

Досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Ітругар одразу після прийому висококалорійної їжі. Капсули слід ковтати цілими.

Таблиця 2

Показання для застосування	Доза	Тривалість
----------------------------	------	------------

Гінекологічні захворювання		
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу	1 день 3 дні
Дерматологічні/офтальмологічні захворювання		
Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
Дерматомікози	200 мг 1 раз на добу	7 днів
При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад епідермофітія кистей рук та ступнів) необхідне лікування дозами 200 мг двічі на добу протягом 7 днів.		
Оральні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу протягом 15 днів у пацієнтів із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів		
Грибковий кератит	200 мг 1 раз на добу	21 день
Оніхомікози (безперервне лікування)	Один курс складається з приймання двох капсул Ітрунгар 2 рази на добу (по 200 мг 2 рази на добу) протягом 1 тижня.	Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на руках рекомендується пройти 2 курси. Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на пальцях ніг рекомендується три курси. Перерва між курсами повинна становити 3 тижні. Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів.

Лікування оніхомікозів, спричинених дерматофітами та/або дріжджами, може також проводитися із застосуванням пульс-терапії (див. таблицю нижче).

Таблиця 3

Локалізація оніхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не слід приймати ітрако-назол	2-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не слід приймати ітрако-назол	3-й курс пульс-терапії
Ураження нігтьових пластинок тільки на	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких	2-й курс пульс-терапії		

руках		не слід прий-мати ітрако-назол		
-------	--	--------------------------------------	--	--

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних кандидозів та оральних кандидозів, та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов’язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень слід коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Таблиця 4

Системні мікози			
Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	2–5 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	від 3 тижнів до 7 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	
Криптококовий менінгіт	400 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	Підтримуюча терапія (див. розділ «Особливості застосування»)
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	8 місяців	
Споротрихоз	100 мг 1 раз на добу	3 місяці	
Паракокцидіоїдо-мікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців	Даних щодо ефективності зазначеного режиму дозування у хворих на СНІД недостатньо
Хромомікоз	100–200 мг 1 раз на добу	6 місяців	
Бластомікоз	від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	6 місяців	

Пацієнти літнього віку

Застосування препарату пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій нирок обмежені. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування.

Загалом побічні реакції, про які повідомляли у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були серйозні алергічні реакції, серцева недостатність/застійна серцева недостатність/набряк легенів, панкреатит, тяжка гепатотоксичність (включаючи декілька випадків гострої печінкової недостатності з летальним наслідком) та тяжкі реакції з боку шкіри. Частота побічних реакцій та інші побічні реакції наведені нижче.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомляли у ході відкритих та подвійних сліпих клінічних випробувань капсул ітраконазолу з участю 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол для лікування дерматомікозів або оніхомікозів, та зі спонтанних повідомлень.

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії:

нечасто – синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – гіперчутливість*;

рідко – сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму:

рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль;

рідко – парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

З боку органів зору:

рідко – порушення зору (у т.ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

рідко – тимчасова або стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця:

невідомо – застійна серцева недостатність*.

З боку дихальної системи:

рідко – диспное.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, нудота;

нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм;

рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – порушення функцій печінки;

рідко – тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – кропив'янка, висипання, свербіж;

рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

З боку сечовидільної системи:

рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – розлади менструального циклу;

невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні розлади:

нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження:

рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

Нижче наведені побічні реакції, асоційовані із застосуванням ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень розчину орального та розчину для внутрішньовенного застосування, за винятком запалення у місці ін'єкції, оскільки ця побічна реакція є специфічною лише для розчину для внутрішньовенного введення.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: периферична нейропатія*, запаморочення, сонливість, тремор.

З боку серця: серцева недостатність, недостатність лівого шлуночка, тахікардія.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: набряк легенів, дисфонія, кашель.

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність*, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритематозні висипання, гіпергідроз.

З боку м'язово-скелетної системи: міалгія, артралгія.

З боку сечовидільної системи: порушення функцій нирок, нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення: генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудній клітці, гарячка, біль, втомленість, озноб.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланін амінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогінази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення у результатах аналізу сечі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 4 або 15 капсул у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1505 Портія Роуд, Шрі Сіті СЕЗ, Сетяведу Мандал, Район Чіттор – 517 588, штат Андхра Прадеш, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ІТРУНГАР (ITRUNGAR)

Склад:

діюча речовина: ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини:

пелети містять: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, сахароза;

оболонка капсули містить:

корпус: хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 219), натрію лаурилсульфат, вода очищена, желатин;

ковпачок: FD&C зелений № 3, титану діоксид (Е 171), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 219), натрію лаурилсульфат, вода очищена, желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом жовтого та кришкою зеленого кольору або навпаки (розмір 0); вміст капсули – пелети від білого до сірого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Похідне триазолу, синтетичний протигрибковий засіб, активний щодо широкого спектра збудників. Механізм дії зумовлений інгібуванням синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної мембрани грибів. До препарату чутливі: *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.* (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*), *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 пацієнтів з оніхомікозом (у міру зміни нігтів).

Фармакокінетика.

Всмоктування: максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при прийомі препарату одразу після їди. Після одноразового прийому препарату максимальна концентрація ітраконазолу у плазмі крові спостерігається через 2,5 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 у різних тканинах організму, при цьому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, скелетних м'язах у 2–3 рази перевищує концентрацію ітраконазолу у плазмі крові. Концентрація ітраконазолу у 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 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні та потові (меншою мірою) залози шкіри.

Метаболізм: ітраконазол метаболізується у печінці з утворенням великої кількості похідних, одне з яких – гідроксіітраконазол – має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*.

Виведення: виведення ітраконазолу з 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 незмінному стані виводиться менше 0,03 %. З калом у незмінному стані виводиться приблизно 3–18 % прийнятої дози препарату.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками:

- вульвовагінальний кандидоз;
- дерматологічні/офтальмологічні грибкові захворювання: дерматомікоз, висівкоподібний лишай; грибовий кератит;
- оральний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами, дріжджами;
- системні мікози: системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт (імуноослабленим пацієнтам із криптококозом та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи (ЦНС) препарат можна призначати лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами);
- гістоплазмоз, споротрихоз, паракокцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що виникають вкрай рідко.

Протипоказання.

Капсули Ітрунгар протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до препарату або його компонентів.

Протипоказане одночасне застосування наступних лікарських засобів із капсулами Ітрунгар (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- субстратів CYP3A4, які можуть продовжувати інтервал QT, таких як астемізол, бепридил, цизаприд, дофетилід, левацетилметадол (левометадил), мізоластин, пімозид, хінідин, сертиндол та терфенадин. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до продовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, зокрема до тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком;
- інгібіторів HMG-CoA редуктази, які метаболізуються CYP3A4, таких як ловастатин та симвастатин;
- триазоламу та перорального мідазоламу;
- алкалоїдів ріжків, наприклад дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін);
- нізолдипіну.

Протипоказане застосування капсул Ітрунгар пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати капсули Ітругар у період вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом, а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, препарат слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад алюмінію гідроксид), слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування препарату;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності – збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксіітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також див. підрозділ «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- протівірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційо-ваний ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно розвитку симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксіітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі крові. Таке підвищення плазмових концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказано одночасне призначення ітраконазолу та ліків, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Пацієнтам із цирозом печінки або пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відмінати препарат слід поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповано у такі категорії

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу у плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендований у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом та рекомендації щодо застосування

Таблиця 1

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Анальгетичні</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		Рифабутин ^a	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		Карбамазепін ^a	
<i>Протидіабетичні</i>			Репаглінід, саксагліптин
<i>Антигельмінтні та протипротозойні</i>	Галофантрин		Празиквантел

Антигістамінні	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
Проти мігрені	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
Антинеопластичні	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
Антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
Противірусні			Маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
Бета-блокатори			Надолол
Блокатори кальцієвих каналів	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нізолдипін		Інші дигідропіридини, у т.ч. верапаміл
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	
Діуретики	Еплеренон		
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	Цизаприд		Апрепітант, домперидон

Імуносупресори		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
Засоби, які регулюють рівень ліпідів	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Засоби, які впливають на дихальну систему		Сальметерол	
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти			Ребоксетин
Засоби, які впливають на сечовидільну систему		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
Інші	Колхіцин пацієнтам з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол.

Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід призначати з обережністю при одночасному застосуванні ітраконазолу та контролювати терапевтичну і побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість

Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні

капсул Ітрунгар пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце

У дослідженнях із застосуванням ітраконазолу для внутрішньовенного введення з участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол проявляє негативний інотропний ефект, повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори як тяжкість діагнозу, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату Ітрунгар необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, який може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко повідомляли про тяжку гепатотоксичність, включаючи випадки гострої летальної печінкової недостатності. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітрунгар. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку появи симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. У разі наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування слід розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки.

Зниження кислотності шлунка

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул Ітрунгар погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунка, спричиненою

хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати препарат з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад з недієтичною колою) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування капсул Ітругар пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Ітругар не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування не переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки

Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів та розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху

Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад пацієнти з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Ітругар не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД

У пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (менінгеальний або неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримуючого лікування.

Нейропатія

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням капсул Ітругар, слід припинити лікування.

Розлади вуглеводного обміну

Препарат містить сахарозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність

Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів *Candida*, які спричиняють захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами

Ітрунгар.
Потенціал взаємодії

Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, до виникнення побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або до раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказані, не слід застосовувати або дозволяється застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність

Ітрунгар не слід призначати вагітним, окрім станів, що загрожують життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності обмежені. Повідомляли про випадки аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок з ітраконазолом не був встановлений.

Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу на жінок у I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з такими у жінок, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку

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

Період годування груддю

Дуже незначні кількості ітраконазолу проникають у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Ітрунгар для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

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

Досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Ітрунгар одразу після прийому висококалорійної їжі. Капсули слід ковтати цілими.

Таблица 2

Показання для застосування	Доза	Тривалість
Гінекологічні захворювання		
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг двічі на добу або	1 день
	200 мг 1 раз на добу	3 дні

Дерматологічні/офтальмологічні захворювання		
Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
Дерматомікози	200 мг 1 раз на добу	7 днів
При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад епідермофітія кистей рук та ступнів) необхідне лікування дозами 200 мг двічі на добу протягом 7 днів.		
Оральні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу протягом 15 днів у пацієнтів із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів		
Грибковий кератит	200 мг 1 раз на добу	21 день
Оніхомікози (безперервне лікування)	Один курс складається з приймання двох капсул Ітрунгар 2 рази на добу (по 200 мг 2 рази на добу) протягом 1 тижня.	Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на руках рекомендується пройти 2 курси. Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на пальцях ніг рекомендується три курси. Перерва між курсами повинна становити 3 тижні. Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів.

Лікування оніхомікозів, спричинених дерматофітами та/або дріжджами, може також проводитися із застосуванням пульс-терапії (див. таблицю нижче).

Таблиця 3

Локалізація оніхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не слід приймати ітрако-назол	2-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не слід приймати ітрако-назол	3-й курс пульс-терапії
Ураження нігтьових пластинок тільки на руках	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не слід приймати ітрако-назол	2-й курс пульс-терапії		

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних кандидозів та оральних кандидозів, та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов’язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень слід коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Таблиця 4

Системні мікози			
Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	2–5 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	від 3 тижнів до 7 місяців	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	
Криптококовий менінгіт	400 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	Підтримуюча терапія (див. розділ «Особливості застосування»)
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	8 місяців	
Споротрихоз	100 мг 1 раз на добу	3 місяці	
Паракокцидіоїдо-мікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців	Даних щодо ефективності зазначеного режиму дозування у хворих на СНІД недостатньо
Хромомікоз	100–200 мг 1 раз на добу	6 місяців	
Бластомікоз	від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	6 місяців	

Пацієнти літнього віку

Застосування препарату пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій нирок обмежені. Біодоступність препарату при

пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з порушеннями функцій печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування.

Загалом побічні реакції, про які повідомляли у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були серйозні алергічні реакції, серцева недостатність/застійна серцева недостатність/набряк легенів, панкреатит, тяжка гепатотоксичність (включаючи декілька випадків гострої печінкової недостатності з летальним наслідком) та тяжкі реакції з боку шкіри. Частота побічних реакцій та інші побічні реакції наведені нижче.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомляли у ході відкритих та подвійних сліпих клінічних випробувань капсул ітраконазолу з участю 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол для лікування дерматомікозів або оніхомікозів, та зі спонтанних повідомлень.

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії:

нечасто – синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – гіперчутливість*;

рідко – сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму:

рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль;

рідко – парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

З боку органів зору:

рідко – порушення зору (у т.ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

рідко – тимчасова або стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця:

невідомо – застійна серцева недостатність*.

З боку дихальної системи:

рідко – диспное.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, нудота;

нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм;

рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – порушення функцій печінки;

рідко – тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – кропив'янка, висипання, свербіж;

рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

З боку сечовидільної системи:

рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – розлади менструального циклу;

невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні розлади:

нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження:

рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

Нижче наведені побічні реакції, асоційовані із застосуванням ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень розчину орального та розчину для внутрішньовенного застосування, за винятком запалення у місці ін'єкції, оскільки ця побічна реакція є специфічною лише для розчину для внутрішньовенного введення.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: периферична нейропатія*, запаморочення, сонливість, тремор.

З боку серця: серцева недостатність, недостатність лівого шлуночка, тахікардія.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: набряк легенів, дисфонія, кашель.

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність*, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритематозні висипання, гіпергідроз.

З боку м'язово-скелетної системи: міалгія, артралгія.

З боку сечовидільної системи: порушення функцій нирок, нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення: генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудній клітці, гарячка, біль, втомленість, озноб.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланін амінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення у результатах аналізу сечі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 4 або 15 капсул у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Адреса виробничої дільниці:

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН-403 722, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.