

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ирунин®

Регистрационный номер:

Торговое название: Ирунин®

МНН или группировочное название: итраконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу

Итраконазола пеллет – 464 мг [итраконазол – 100 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 130,17 мг, сополимер метакриловой кислоты (эудрагит) – 16,26 мг, метилпарагидроксибензоат (нипагин) – 0,08 мг, пропилпарагидроксибензоат (нипазол) – 0,01 мг, сахарная крупка – 163,17 мг, сахароза (сахар) – 54,31 мг].

Капсулы твердые желатиновые № 0 желтого цвета:

Титана диоксид – 1,3333 %, краситель хинолиновый желтый - 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 %, желатин – до 100 %.

Описание

Капсулы желтого цвета № 0. Содержимое капсул - сферические пеллеты белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковое средство

Код АТХ [J02AC02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Итраконазол - синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых дерматофитами (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. giabrata* и *C. krusei*); *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибами.

Фармакокинетика

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1-2 недель. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3-4 часа после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг при приеме один раз в сутки), 1,1 мкг/мл (200 мг при приеме один раз в сутки) и 2,0 мкг/мл (200 мг при приеме два раза в сутки). Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы.

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

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

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

Итраконазол метаболизируется печенью с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием *in vitro*.

Противогрибковые концентрации препарата, определяемые микробиологическим методом, примерно в 3 раза превышали концентрации, измеренные с помощью ВЭЖХ. Выводится через желудочно-кишечный тракт от 3 до 18 % дозы. Выведение почками составляет менее 0,03 % дозы. Примерно 35 % дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Показания к применению

- дерматомикозы;
- грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
- системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиомикоз, бластомикоз и другие системные или тропические микозы;
- кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в том числе вульвовагинальный кандидоз;
- глубокие висцеральные кандидозы;
- отрубевидный лишай.

Противопоказания

-Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату или его составным частям.

-Одновременный прием препаратов, метаболизирующихся с участием фермента СYP3A4: терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМК-КоА такие, как симвастатин и ловастатин, триазолам и мидазолам (см. также раздел “Взаимодействия с другими лекарственными средствами”).

С осторожностью: детский возраст, тяжелая сердечная недостаточность, заболевания печени (в том числе сопровождающиеся печеночной недостаточностью), хроническая почечная недостаточность.

Применение в период беременности и лактации

Беременным женщинам Ирунин® следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Так как небольшое количество итраконазола выделяется с материнским молоком, в период лечения необходимо отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки	1 день
	или 200 мг 1 раз в сутки	3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21 день
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких, как кисти рук и стоп, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг в сутки.		
Оральный кандидоз	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.		

- Онихомикоз

Пульс-терапия (см. таблицу).

Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы Ирунина[®] два раза в сутки (по 200 мг два раза в сутки) в течение одной недели.

Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса (см. таблицу). Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели.

Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.

Локализация онихомикозов	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема Ирунина®			2-й курс	Недели, свободные от приема Ирунина®			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема Ирунина®			2-й курс				

ИЛИ

Непрерывное лечение:

По две капсулы в день (по 200 мг один раз в сутки) в течение 3-х месяцев.

Выведение Ирунина® из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после окончания лечения при заболеваниях кожи и через 6-9 месяцев после окончания лечения заболеваний ногтей.

Системные микозы (рекомендуемые дозировки варьируют в зависимости от вида инфекции)

Показание	Доза	Средняя продолжительность	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия (случаи менингита)

Криптококковый менингит	200 мг два раза в сутки		200 мг 1 раз в сутки
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	8 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	6 месяцев	

Побочное действие

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, боль в животе и запор, обратимое повышение активности печеночных ферментов, холестатическая желтуха, гепатит, анорексия. В очень редких случаях при применении Ирунина[®] развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случай острой печеночной недостаточности с летальным исходом;

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, утомляемость, головокружение, периферическая нейропатия;

Со стороны сердечно – сосудистой системы: застойная сердечная недостаточность и отек легких;

Со стороны других органов и систем: нарушения менструального цикла, аллергические реакции (такие, как зуд, сыпь, крапивница и ангионевротический отек), синдром Стивенса-Джонсона, алопеция, гипокалиемия, отеки, окрашивание мочи в темный цвет, гиперкреатининемия.

Передозировка

Данные отсутствуют. В течение первого часа провести промывание желудка, и, если это необходимо, назначить активированный уголь, симптоматическое лечение.

Итраконазол не выводится при гемодиализе. Какого-либо специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола. Было изучено взаимодействие итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися мощными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. Исследования взаимодействия с другими индукторами печеночных ферментов, такими, как карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, не проводились, однако аналогичные результаты можно предположить.

Так как итраконазол в основном метаболизируется ферментом CYP3A4, мощные ингибиторы этого фермента могут увеличивать биодоступность итраконазола. Примерами могут служить ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин.

2. Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых ферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов.

Препараты, которые нельзя назначать одновременно с итраконазолом:

- Терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, триазолам и пероральный мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, такие, как симвастатин и ловастатин.

- Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать тот же эффект, проявляемый итраконазолом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность, так как метаболизм блокаторов кальциевых каналов может быть снижен.

Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрацией в плазме и действием, побочными эффектами.

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

- Пероральные антикоагулянты;
- Ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие, как ритонавир, индинавир, саквинавир;

- Некоторые противоопухолевые препараты, такие, как алкалоиды Барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат;
- Расщепляемые ферментом CYP3A4 блокаторы кальциевых каналов, такие, как верапамил;
- Некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус;
- Другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин.

Взаимодействия между итраконазолом и зидовудином и флувастатином не обнаружено.

Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтистерона.

3. Влияние на связывание белков.

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

Особые указания

- Женщинам детородного возраста, принимающим Ирунин[®], необходимо использовать адекватные меры контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
- При исследовании внутривенной лекарственной формы препарата итраконазол отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата.
- Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, связанных с приемом Ирунина[®]. Ирунин[®] не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск.
- Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола; итраконазол может снижать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность.
- У пациентов с почечной недостаточностью биодоступность итраконазола может быть снижена, что может потребовать коррекции дозы.
- При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия),

рекомендуется их использовать не ранее, чем через 2 часа после приема капсул Ирунина[®]. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим H₂-гистамин блокаторы или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать капсулы Ирунина[®] с кислыми напитками.

- В очень редких случаях при применении Ирунина[®] развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. Это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые – в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у больных, получающих терапию итраконазолом.

- Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии, которая может быть связана с приемом Ирунина[®].

- Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам. Ирунин[®] в капсулах следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

- У пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы Ирунина[®].

Воздействие на способность водить автомобиль и работать с техникой

Не наблюдалось.

Форма выпуска.

Капсулы 100 мг. По 5, 6, 7, 10, 14 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной светозащитной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5, 6, 7, 10, 14 или 15 капсул в банку светозащитного стекла с треугольным венчиком типа БТС, укупоренную крышкой натягиваемой с уплотняющим элементом.

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

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель: АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая,
д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.