

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Миконихол®

Регистрационный номер:

Торговое название: Миконихол®

Международное непатентованное название (МНН): итраконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

В одной капсуле содержится:

Активное вещество: итраконазола пеллеты – 464 мг, содержащие итраконазол - 100 мг;
вспомогательные вещества, входящие в состав пеллет: сахарные пеллеты – 207,44 мг,
гипромеллоза – 130,11 мг, полоксамер 188 (лутрол) – 29,54 мг, полоксамер 188 (лутрол)
микронизированный – 0,51 мг.

Оболочка капсул содержит: вода (13-16 %), краситель солнечный закат желтый (1 %),
титана диоксид (1 %), желатин (до 100 %).

Описание:

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

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковое средство

Код АТХ [J02AC02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Итраконазол, производное триазола, активен в отношении инфекций вызываемых дерматофитами (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Candida* spp., включая *C.albicans*, *C.glabrata* и *C.krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.); *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*,

Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, Pseudallescheria boydii, Penicillium marneffeii, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибами.

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

Фармакокинетика

Прием итраконазола в капсулах сразу после еды увеличивает биодоступность. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным $T_{1/2}$ 24-36 часов. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1-2 недель. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3-4 часа после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг при 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 белками плазмы. Концентрация итраконазола в крови составляет 60 % от концентрации в плазме.

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

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

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

Итраконазол метаболизируется печенью с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием *in vitro*. Противогрибковые концентрации препарата, определяемые микробиологическим методом, примерно в 3 раза превышали концентрации, измеренные с помощью ВЭЖХ.

Выведение с калом составляет от 3 до 18 % дозы. Выведение почками составляет менее 0,03 % дозы. Примерно 35 % дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Поскольку полный $T_{1/2}$ итраконазола и его концентрация в плазме у пациентов с почечной недостаточностью несколько увеличен, возможно, потребуется коррекция дозы. Поскольку полный $T_{1/2}$ итраконазола и его концентрация в плазме у больных с циррозом несколько увеличены, возможно, потребуется коррекция дозы.

Показания к применению

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к итраконазолу и любому из компонентов препарата.

Одновременный прием с Миконихолом® следующих препаратов:

- одновременный прием субстратов изофермента CYP3A4, удлиняющих интервал Q-T (астемизол, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол, мизоластин, пимозид, хинидин, сертиндол, терфенадин)
- ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин);

- одновременный пероральный прием триазолама и мидазолама, нисолдипина, элетриптана;
- препараты алкалоидов спорыньи такие как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин;
 - непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - детский возраст до 3 лет;
 - беременность и период лактации

С осторожностью

При циррозе печени, печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, периферической нейропатии, хронической сердечной недостаточности (ИБС, поражение сердечных клапанов, тяжелые заболевания легких, в т.ч. ХОБЛ, состояния, сопровождающиеся отеком синдромом), гиперчувствительности к другим азолам, нарушениях слуха, при одновременном приеме блокаторов «медленных» кальциевых каналов, детский и пожилой возраст.

Применение при беременности и лактации

Беременность является абсолютным противопоказанием для применения препарата Миконихол®.

Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период лактации, женщинам, применяющим Миконихол®, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

- Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать Миконихол® в капсулах сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки	1 день
	или 200 мг 1 раз в сутки	или 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
	или 100 мг 1 раз в сутки	или 15 дней

Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки		7 дней или 30 дней						
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки		21 день Длительность лечения должна может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины						
Оральный кандидоз	100 мг 1 раз в сутки		15 дней						
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.									
Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами									
	Дозы и продолжительность лечения								
Онихомикозы - пульс-терапия	Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы Миконихола® два раза в сутки (по 200 мг два раза в сутки) в течение одной недели. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.								
Локализация онихомикозов	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых	1-й курс	Недели, свободные от приема Миконихола®			2-й курс	Недели, свободные от приема Миконихола®			3-й курс

пластинок пальцев кистей					
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема Миконихола®	2-й курс		
<u>Онихомикозы – непрерывное лечение</u>		Доза		Продолжительность лечения	
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей		По 200 мг в сутки		3 месяца	

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

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

		года	
Криптококковый менингит	200 мг два раза в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия – см. раздел «Особые указания»
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	8 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	6 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	Данные об эффективности данной дозировки для лечения паракокцидиомикоза у больных СПИДом отсутствуют.
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	

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

Режим дозирования в педиатрической практике: поскольку данных о применении Итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. Известно, что препарат назначался детям в возрасте от 3 до 16 лет в дозировке 100 мг 1 раз в день для лечения системных грибковых инфекций, никаких побочных эффектов при этом не наблюдалось.

Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия (тошнота, рвота, диарея, запор, снижение аппетита), боль в животе, нарушение вкусового восприятия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, острая печеночная недостаточность, гепатотоксичность;

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия;

Аллергические реакции: анафилактические и анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), полиморфная эритема;

Со стороны органов кроветворения: нечасто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

Со стороны обмена веществ: гипертриглицеридемия, гипокалиемия;

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, включая расплывчатость и диплопию; шум в ушах, преходящая или постоянная глухота;

Со стороны сердечно-сосудистой системы: острая сердечная недостаточность;

Со стороны дыхательной системы: отек легких;

Со стороны кожных покровов: эксфолиативный дерматит, лейкокластический васкулит;

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия;

Со стороны мочеполовой системы: поллакиурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, нарушения менструального цикла;

Прочие: алоpecia, отечный синдром, светочувствительность.

Передозировка

Имеются ограниченные данные, что при приеме итраконазола в капсулах в дозе выше 3000 мг, наблюдались такие же побочные эффекты, как и при приеме итраконазола в терапевтических дозах.

Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе. Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию, сделать промывание желудка раствором натрия бикарбоната, принять активированный уголь.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на абсорбцию итраконазола
Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного сока, снижают абсорбцию итраконазола, что связано с растворимостью оболочек капсул.

2. Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола.
Итраконазол в основном расщепляется изоферментом CYP3A4. Было изучено взаимодействие итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином, являющимися мощными индукторами изофермента CYP3A4. Исследованием было

установлено, что в этих случаях биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами микросомальных ферментов печени, не рекомендуется. Исследования взаимодействия с другими индукторами микросомальных ферментов печени, такими как карбамазепин, фенobarбитал и изониазид, не проводились, однако, аналогичные результаты можно предположить.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин, могут увеличивать биодоступность итраконазола.

3. Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых изоферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов. При одновременном применении других препаратов, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом по поводу путей метаболизма данного препарата, указанных в инструкции по медицинскому применению. После прекращения лечения концентрации итраконазола в плазме снижаются постепенно в зависимости от дозы и длительности лечения. Это необходимо принимать во внимание при обсуждении ингибирующего эффекта итраконазола на сопутствующие лекарственные средства.

Примерами таких лекарств являются:

Препараты, которые нельзя назначать одновременно с итраконазолом:

- Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, левометадон, сертиндол – совместное применение данных лекарственных средств с итраконазолом может вызывать повышение концентрации этих веществ в плазме и увеличивать риск удлинения интервала Q-T и в редких случаях – возникновение мерцательной аритмии желудочков (torsade des pointes).
- расщепляемые ферментом CYP3A4 ингибиторы редуктазы ГМГ- КоА такие, как симвастатин и ловастатин.
- мидазолам для приема внутрь и триазолам,
- алкалоиды спорыньи такие как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин,
- в дополнение к возможному фармакокинетическому взаимодействию, связанному с общим путем метаболизма с участием фермента CYP3A4, блокаторы «медленных»

кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который усиливается при одновременном приеме с итраконазолом.

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

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

- Непрямые антикоагулянты;
- Ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ритонавир, индинавир, саквинавир;
- Некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат;
- Расщепляемые ферментом CYP3A4 блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как верапамил и производные дигидропиридина;
- Некоторые иммунодепрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус. Некоторые расщепляемые ферментом CYP3A4 ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, такие, как аторвастатин
- Некоторые глюкокортикостероиды, такие как будесонид, дексаметазон и метилпреднизолон
- Другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, мидазолам для внутривенного введения, рифабутин, эбастин, ребоксетин, цилостазол, дизопирамид, элетриптан, галофантрин, репаглинид

Взаимодействия между итраконазолом и зидовудином и флувастатином не обнаружено.

Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтистерона.

4. Влияние на связь с белками плазмы.

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

Особые указания

- Женщинам детородного возраста, принимающим Миконихол®, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
- Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые могут оказывать тот же эффект, необходимо соблюдать осторожность. Сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанных с приемом

итраконазола. Миконихол® не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы как серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие заболеваний сердца, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; серьезные заболевания легких, такие как обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах застойной сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, при этом необходимо мониторировать больного на предмет возникновения симптомов застойной сердечной недостаточности. При их появлении прием Миконихола® необходимо прекратить.

- При сниженной кислотности желудочного сока: при этом состоянии абсорбция итраконазола из капсул Миконихола® нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), рекомендуется их использовать не ранее, чем через 2 часа после приема капсул Миконихола®. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать капсулы Миконихола® с колой.
- В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это отмечалось у пациентов, уже имевших заболевания печени, у пациентов, с другими тяжелыми заболеваниями, получавших терапию итраконазолом по системным показаниям, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. У некоторых пациентов не выявлялись очевидные факторы риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые — в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо

немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом поражении печени при приеме других препаратов не следует назначать лечение Миконихолом® за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В этих случаях необходимо во время лечения контролировать активность печеночных ферментов.

- Нарушения функции печени: итраконазол метаболизируется преимущественно в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный T1/2 итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.
- Нарушения функции почек: Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью полный T1/2 итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.
- Пациенты с иммунодефицитом: Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов.
- Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни: вследствие фармакокинетических характеристик итраконазола в виде капсул не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу для жизни пациентов.
- Больные СПИДом
Лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии больным СПИДом, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций, например, споротрихоза, бластомикоза, гистоплазмоза или криптококкоза (как менингеального, так и неменингеального), у которых существует риск рецидива.
- Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул Миконихола®.
- Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

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

Формы выпуска

Капсулы 100 мг.

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

По 15 капсул во флаконы для лекарственных средств из пластика или во флаконы полимерные.

Каждый флакон или по 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/производитель

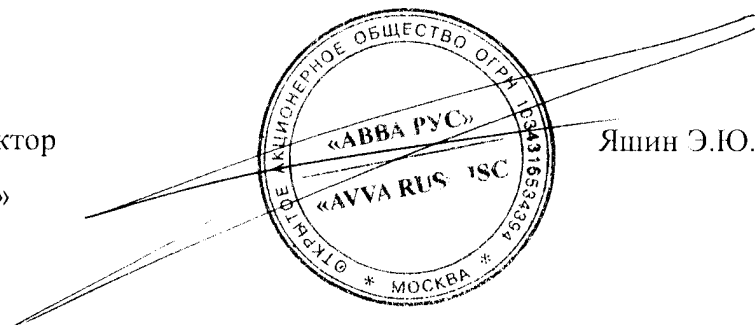
ОАО «АВВА РУС », Россия 121614 Москва, Крылатские Холмы, д.30, корп.9;
тел.: (495) 956-75-54

Адрес места производства лекарственного препарата

ОАО «АВВА РУС», Россия, 610044 г. Киров, ул. Луганская, д. 53А, тел. (8332) 53-60-11
www.avva-rus.ru

Претензии потребителей направлять в адрес производителя.

Генеральный директор
ОАО «АВВА РУС»



Яшин Э.Ю.