ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІТРАКОН®

(ITRACON)

Склад:

діюча речовина: ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазол, пелети в перерахуванні на ітраконазол 100 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза (Е 5)), цукроза;

склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), азорубін (Е 122), індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 0 або № 1. Корпус капсули рожевого кольору, кришечка – блакитного кольору. Вміст капсули – гранули від майже білого до кремового кольору, сферичної форми.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибів. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани гриба, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу, граничні значення були встановлені лише для *Candida spp.* при поверхневих мікотичних інфекціях (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI наступні: чутливі ≤ 0,125; чутливі дозо-залежні 0,25–0,5 та резистентні ≥ 1 мкг/мл. Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибів.

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибів, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis, C. parapsilosis* та *C. krusei, Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp.), Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis; Coccidiodes immitis; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei* та інші різновиди дріжджів та грибів.

Candida krusei, Candida glabrata та *Candida tropicalis* загалом є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибів, які не пригнічуються ітраконазолом, є зигоміцети (*Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp.,* та *Absidia spp.*), *Fusarium spp., Scedosporium proliferans* та *Scopulariopsis spp.*

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Механізми, що вже описані, включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14α-деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14α-деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме – видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомляли про ітраконазол-резистентні штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики. Пік концентрації у плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій, як правило, досягається впродовж 15 днів зі значеннями C_{max} 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу загалом варіює від 16 до 28 годин після однократної дози та збільшується до 34–42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові впродовж 7–14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Середній плазмовий кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл/хв. Завдяки насичуваному печінковому метаболізму при вищих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

Абсорбція. Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються впродовж 2–5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається одразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, пацієнтів, які застосовують препарати-супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів

збільшується, якщо капсули ітраконазолу застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул ітраконазолу натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була співставною до такої, що спостерігалася після застосування капсул ітраконазолу окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування капсул є нижчою, ніж після застосування розчину орального у тій самій дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Розподіл. Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8 %), альбумін є головним зв'язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його широкий розподіл у тканинах: концентрації у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2–3 рази вищі за концентрації у плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрації у спинномозковій рідині значно нижчі, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

Біотрансформація. Ітраконазол значною мірою розщеплюється у печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу. Головним метаболітом є гідроксиітраконазол, який має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксиітраконазолу у плазмі крові приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Виведення. Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом упродовж 1 тижня після застосування дози розчину орального. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксиітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % від дози. Виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність. Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсула 100 мг) було проведено з участю 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлене статистично важливе зменшення середнього значення C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37±17 проти 16±5 годин) у пацієнтів із цирозом порівняно зі здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу на основі AUC були співставними у обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом.

Ниркова недостатність. Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведене у 3 групах пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія: n=7, гемодіаліз: n=7, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: n=5). У пацієнтів із уремією з середнім значенням кліренсу креатиніну 13 мл/хв × 1,73 $м^2$ концентрація на основі AUC була дещо зниженою порівняно з параметрами здорових пацієнтів. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику

ітраконазолу (T_{max}, C_{max}, AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації проти часових профілів показали суттєву міжсуб'єктну варіабельність у всіх 3 групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середні значення кінцевого періоду напіввиведення у пацієнтів з легкими (CrCl 50–79 мл/хв), помірними (CrCl 20–49 мл/хв) та тяжкими (CrCl ˂ 20 мл/хв) порушеннями функцій нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42–49 годин проти 48 годин у пацієнтів із порушеннями функцій нирок та здорових добровольців відповідно). Загальні концентрації ітраконазолу на основі AUC були знижені у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок (на 30 % та 40 % відповідно), порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок. Діаліз не має впливу на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксиітраконазолу.

Діти. Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводили з застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози з застосуванням капсул та розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг/кг у вигляді інфузії або 2,5 мг/кг у вигляді інфузій 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу, загального кліренсу від віку, проте був помічений слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням. Уявний кліренс та об'єм розподілу були залежними від маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;

- висівкоподібний лишай;

- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;

- орофарингеальний кандидоз;

- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;

- гістоплазмоз;

- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату):

- аспергільоз та кандидоз;

- криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи

(ЦНС);

- підтримувальна терапія у пацієнтів, хворих на СНІД, з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

Ітракон® також можна призначати для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Капсули Ітракон® протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Протипоказане одночасне застосування Ітракону® та субстратів CYP3A4. До них надежать:

Анальгетики; Анестетики		
Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)		
Антибактеріальні засоби для системного застосування; Антимікобактеріальні засоби; Антимікотики для системного застосування		
Ізавуконазол		
Антигельмінтики; Протипротозойні засоби		
Галофантрин		
Антигістамінні засоби для системного застосування		
Астемізол	Мізоластин	Терфенадин
Антинеопластичні засоби		
Іринотекан	Венетоклакс (у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час фази ініціації та титрування дози венетоклаксу)	
Антитромботичні засоби		
Дабігатран	Тикагрелор	
Противірусні препарати для системного застосування		
Омбітасвір/Паритапревір/Ритонавір (з дасабувіром або без нього)		
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіологічна терапія; діуретики)		
Аліскірен	Еплеренон	Хінідин
Бепридил	Фінеренон	Ранолазин
Дизопірамід	Івабрадин	Силденафіл (легенева гіпертензія)
Дофетилід	Лерканідипін	
Дронедарон	Нісолдипін	

Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт, включаючи протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювотні та протинудотні засоби; препарати від закрепів; препарати від функціональних розладів шлунково-кишкового тракту		
Цизаприд	Домперидон	Налоксегол
Засоби, які регулюють рівень ліпідів		
Ловастатин	Ломитапід	Симвастатин
Психоаналептики; Психолептики (наприклад, антипсихотики, анксіолітики та снодійні)		
Лурасидон	Пімозид	Сертиндол
Мідазолам (пероральний)	Кветіапін	Триазолам
Урологічні засоби		
Аванафіл	Дарифенацин	Соліфенацин (у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня)
Дапоксетин	Фезотеродин (у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою або печінковою недостатністю)	Варденафіл (у пацієнтів старше 75 років).
Різні лікарські засоби та інші речовини		
Колхіцин (у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю)	Еліглюстат (у пацієнтів із з недостатнім метаболізмом CYP2D6 (PM), проміжним метаболізмом (IM) CYP2D6 або екстенсивним метаболізмом (EM), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6).	

Протипоказано застосування капсул Ітракон® 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 Ітракон® у період вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування капсулами Ітракон®, 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 є потужним інгібітором CYP3A4, Р-глікопротеїну та білка резистентності до раку молочної залози (BCRP). Ітраконазол може змінювати фармакокінетику інших речовин, які мають спільні метаболічні шляхи або шляхи транспортування білків.

Приклади лікарських засобів, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, наведені за класами лікарських засобів у таблиці 1 нижче. Приклади лікарських засобів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, наведені у таблиці 2 нижче. Через велику кількість взаємодій потенційні зміни в безпеці або ефективності взаємодіючих препаратів не включені. Будь ласка, зверніться до інструкції для медичного застосування взаємодіючих лікарських засобів для отримання додаткової інформації. Взаємодії, описані у цих таблицях, класифіковані як протипоказані, не рекомендовані або такі, що слід застосовувати з обережністю з ітраконазолом, беручи до уваги ступінь підвищення концентрації та профіль безпеки взаємодіючих лікарських засобів (див. також розділи «Особливості застосування» а «Протипокази» для отримання додаткової інформації). Потенціал взаємодії перелічених препаратів оцінювався на основі фармакокінетичних досліджень ітраконазолу за участю людини та/або фармакокінетичних досліджень за участю людини з іншими сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом) та/або даних in vitro:

- «Протипоказано»: ні в якому разі не застосовувати одночасно з ітраконазолом і до двох тижнів після припинення 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, рекомендується проводити клінічний моніторинг для виявлення ознак або симптомів збільшення, пролонгації або побічних реакцій супутньо застосовуваного препарату та у разі необхідності зменшувати або перервати його дозування. За потреби рекомендовано контролювати рівень концентрації супутнього препарату у плазмі крові.

- «Застосовувати з обережністю»: ретельний моніторинг рекомендовано у разі одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно ознак або симптомів збільшення, пролонгації або побічних реакцій супутньо застосовуваного препарату та у разі необхідності зменшувати його дозу. За потреби рекомендовано контролювати концентрацію супутнього препарату у плазмі крові.

Взаємодії, наведені в цих таблицях, були охарактеризовані в дослідженнях, які проводилися із застосуванням рекомендованих доз ітраконазолу. Однак ступінь взаємодії може залежати від введеної дози ітраконазолу. Сильніша взаємодія може спостерігатися при застосуванні вищих доз або з меншим інтервалом між прийомами. Екстраполяцію отриманих результатів на інші сценарії дозування або інші препарати слід проводити з обережністю.

Після припинення лікування концентрація ітраконазолу в плазмі крові знижується до майже невизначеної протягом періоду від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів з цирозом печінки або у хворих, які одночасно приймають інгібітори CYP3A4,

зниження концентрації препарату у плазмі крові повинно ще більш поступовим. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол. (Див. розділ «Фармакодінамика»).

Таблиця 1: Приклади лікарських засобів, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, представлені за класами лікарських засобів.

Лікарські засоби (разова доза перорально (ПО), якщо не вказано інше) у межах класу	**Очікуваний/потенційний вплив на рівні ітраконазолу (↑ збільшення; ↔ = без змін; ↓ зменшення)**	**Клінічний коментар (див. вище для додаткової інформації, а також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)**
Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби		
Ізоніазид	Хоча ізоніазид безпосередньо не вивчався, імовірно, що він знижує концентрацію ітраконазолу.	Не рекомендовано
Рифампіцин ПО 600 мг 1 раз/доба	AUC ітраконазолу ↓	Не рекомендовано
Рифабутин ПО 300 мг 1 раз/доба	Cmax ітраконазолу ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Не рекомендовано
Ципрофлоксацин ПО 500 мг 2 рази/доба	Cmax ітраконазолу ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Застосовувати з обережністю
Еритроміцин 1 г	Cmax ітраконазолу ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Застосовувати з обережністю
Кларитроміцин ПО 500 мг 2 рази/доба	Cmax ітраконазолу ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Застосовувати з обережністю
Протиепілептичні засоби		
Карбамазепін, фенобарбітал	Хоча ці препарати безпосередньо не вивчалися, вони, ймовірно, знижують концентрацію ітраконазолу.	Не рекомендовано
Фенітоїн ПО 300 мг 1 раз/доба	Cmax ітраконазолу ↓ 83%, AUC ↓ 93% Cmax гідрокси-ітраконазолу ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Не рекомендовано
Протипухлинні засоби		
Іделалізиб	Хоча іделалізиб безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію ітраконазолу.	Застосовувати з обережністю
Противірусні препарати для системного застосування		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (з дасабувіром або без нього)	Хоча ці препарати безпосередньо не вивчалися, вони, ймовірно, підвищують концентрацію ітраконазолу.	Протипоказано
Ефавіренц 600 мг	Cmax ітраконазолу ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Cmax гідрокси-ітраконазолу ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Не рекомендовано

Невірапін ПО 200 мг 1 раз/доба	Cmax ітраконазолу ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Не рекомендовано
Кобіцистат, дарунавір (підсилений), Елвітегравір (підсилений ритонавіром), Фосампренавір (підсилений ритонавіром), Ритонавір, саквінавір (підсилений ритонавіром)	Хоча ці препарати безпосередньо не вивчалися, вони, ймовірно, підвищують концентрацію ітраконазолу.	Застосовувати з обережністю
Індинавір ПО 800 мг 3 рази/доба	Концентрація ітраконазолу ↑	Застосовувати з обережністю
Блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем	Хоча дилтіазем безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію ітраконазолу.	Застосовувати з обережністю
Засоби для лікування захворювань, пов'язаних з кислотністю		
Антациди (бікарбонат алюмінію, кальцію, магнію або натрію), антагоністи H2 - рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол, омепразол, рабепразол)	Cmax ітраконазолу ↓, AUC ↓	Застосовувати з обережністю
Дихальна система: Інше Засоби, які впливають на дихальну систему		
Люмакафтор/Івакафтор ПО 200/250 мг 2 рази/доба	Концентрація ітраконазолу ↓	Не рекомендовано
Різне		
Звіробій (Hypericum perforatum)	Хоча звіробій безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, знижує концентрацію ітраконазолу.	Не рекомендовано

Таблиця 2 Приклади лікарських засобів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, представлені за класами лікарських засобів

Лікарські засоби (разова доза ПО, якщо не вказано інше) в межах класу	**Очікуваний/потенційний вплив на рівні лікарських засобів (↑ збільшення; ↔ = без змін; ↓ зменшення)**	**Клінічний коментар (див. вище для додаткової інформації, а також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).**
Анальгетики; Анестетики		
Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Протипоказано
Елетриптан, Фентаніл	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Не рекомендовано
Альфентаніл, Бупренорфін (внутрішньовенно та сублінгвально), канабіноїди, метадон, суфентаніл	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Застосовувати з обережністю

Оксикодон ПО 10 мг	Оксикодон ПО: Cmax ↑ 45%, AUC ↑ у 2,4 раза	Застосовувати з обережністю
Оксикодон в/в 0,1 мг/кг	Оксикодон в/в: AUC ↑ 51%	Застосовувати з обережністю
Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби; Антимікотики для системного застосування		
Ізавуконазол	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію Ізавуконазолу.	Протипоказано
Бедаквілін	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію бедаквіліну.	Не рекомендовано
Рифабутин ПО 300 мг 1 раз/доба	Концентрація рифабутину ↑ (ступінь невідомий)	Не рекомендовано
Кларитроміцин ПО 500 мг 2 рази/доба	Концентрація кларитроміцину ↑	Застосовувати з обережністю
Деламанід	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію деламаніду.	Застосовувати з обережністю
Протиепілептичні засоби		
Карбамазепін	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію карбамазепіну.	Не рекомендовано
Протизапальні та протиревматичні засоби		
Мелоксикам 15 мг	Cmax мелоксикаму ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Застосовувати з обережністю
Антигельмінтики; Протипротозойні засоби		
Галофантрин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію галофантрину.	Протипоказано
Артемітер-люмефантрин, празиквантел	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Застосовувати з обережністю
Хінін 300 мг	Cmax хініну ↔, AUC ↑ 96%	Застосовувати з обережністю
Антигістамінні препарати для системного застосування		
Астемізол, Мізоластин, Терфенадин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Протипоказано

Ебастин 20 мг	Cmax ебастину ↑ у 2,5 раза, AUC ↑ у 6,2 раза Cmax карабастину ↔, AUC ↑ у 3,1 раза	Не рекомендовано
Біластин, рупатидин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів.	Застосовувати з обережністю
Протипухлинні засоби		

Іринотекан	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію іринотекану та його активного метаболіту.	Протипоказано
Венетоклакс	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію венетоклаксу.	Протипоказаний пацієнтам з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час фази ініціації та титрування дози венетоклаксу. Не рекомендується, за винятком ситуацій, коли очікувана користь перевищує ризик. Зверніться до інструкції з призначення венетоклаксу.
Акситиніб, босутиніб, кабазитаксел, кабозантініб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, глаздегіб, Ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, сунітініб, темсіролімус, трабектедин, трастузумаб емтанзин, алкалоїди барвінку (наприклад, вінфлунін, вінорельбін)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів, за винятком кабазитакселу та регорафенібу. Статистично значущої зміни біодоступності кабазитакселу не виявлено, але спостерігалася висока варіабельність результатів. Очікується, що AUC регорафенібу зменшиться (за оцінкою активної фракції)	Не рекомендовано
Кобіметиніб 10 мг	Cmax кобіметинібу ↑ у 3,2 раза, AUC ↑ у 6,7 раза	Не рекомендовано
Ентректиніб	Cmax ентректинібу ↑ 73%, AUC ↑ у 6,0 разів	Не рекомендовано
Олапариб 100 мг	Cmax олапарибу ↑ 40%, AUC ↑ у 2,7 раза	Не рекомендовано
Талазопариб	Cmax талазопарибу ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Не рекомендовано
Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалізиб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолітиніб, сонідегіб, третиноїн (перорально)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Бусульфан 1 мг/кг кожні 6 год	Cmax бусульфану ↑, AUC ↑	Застосовувати з обережністю
Гефітиніб 250 мг	Cmax гефітинібу 250 мг ↑, AUC ↑ 78%	Застосовувати з обережністю
Пемігатиніб	Cmax пемігатинібу ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Застосовувати з обережністю
Антитромботичні засоби		
Дабігатран, Тикагрелор	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Протипоказано
Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Не рекомендовано

Цилостазол, Кумарини (наприклад, варфарин)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Противірусні препарати для системного застосування		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (з дасабувіром або без нього)	Ітраконазол може підвищити концентрацію паритапреміру.	Протипоказано
Ельбасвір/Гразопревір, Тенофовіру алефенаміду фумарат (ТАФ), тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Не рекомендовано
Кобіцистат, елвітегравір (підсилений ритонавіром), глекапревір/пібрентасвір, маравірок, ритонавір, саквінавір	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю

Індинавір ПО 800 мг 3 рази/доба	Cmax індинавіру ↔, AUC ↑	Застосовувати з обережністю
Серцево-судинна система (Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіологічна терапія; діуретики)		
Бепридил, дизопірамід, дофетилід, дронедарон, еплеренон, фінеренон, івабрадин, лерканідипін, нісолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Протипоказано
Аліскірен 150 мг	Cmax аліскірену ↑ у 5,8 раза, AUC ↑ у 6,5 раза	Протипоказано
Хінідин 100 мг	Cmax хінідину ↑ 59%, AUC ↑ у 2,4 раза	Протипоказано
Фелодипін 5 мг	Cmax фелодипіну ↑ у 7,8 раза, AUC ↑ у 6,3 раза	Не рекомендовано
Ріоцигуат, Тадалафіл (легенева гіпертензія)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Не рекомендовано
Босентан, дилтіазем, гуанафацин, Інші дигідропіридини (наприклад, амлодипін, ісрадипін, нефідипін, німодипін), верапаміл	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Дигоксин 0,5 мг	Cmax дигоксину ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Застосовувати з обережністю
Надолол 30 мг	Cmax надололу ↑ у 4,7 раза, AUC ↑ у 2,2 раза	Застосовувати з обережністю
Кортикостероїди для системного застосування; Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів		

Циклесонід, сальметерол	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію сальметеролу та активного метаболіту циклесоніду	Не рекомендовано
Будесонід 1 мг одноразово	Cmax будесоніду ↑ 65%, AUC ↑ у 4,2 раза; Концентрація будесоніду (інші форми) ↑	Застосовувати з обережністю
Дексаметазон в/в 5 мг Дексаметазон ПО 4,5 мг	Дексаметазон в/в: Cmax ↔, AUC ↑ у 3,3 раза Дексаметазон ПО: Cmax ↑ 69%, AUC ↑ у 3,7 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон 1 мг 2 рази/доба	Концентрація флутиказону ↑	Застосовувати з обережністю
Метилпреднізолон 16 мг	Cmax метилпреднізолону ПО ↑ 92%, AUC ↑ у 3,9-раза AUC метилпреднізолону в/в ↑ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон назальний	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію при назальному застосуванні флутиказону	Застосовувати з обережністю
Засоби, що застосовуються при діабеті		
Репаглінід 0,25 мг	Cmax репаглініду ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Застосовувати з обережністю
Саксагліптин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію саксагліптину	Застосовувати з обережністю
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт, включаючи протидіарейні засоби, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювотні та протинудотні засоби; препарати від запорів; препарати для функціональних розладів шлунково-кишкового тракту		

Цизаприд, налоксегол	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Протипоказано
Домперидон 20 мг	Cmax домперидону ↑ у 2,7 раза, AUC ↑ у 3,2 раза	Протипоказано
Апрепітант, лоперамід, нетупітант	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Імунодепресанти		
Сіролімус (рапаміцин)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію сіролімусу	Не рекомендовано
Циклоспорин, такролімус	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю

Такролімус в/в 0,03 мг/кг 1 раз/доба	Концентрація такролімусу в/в ↑	Застосовувати з обережністю
Засоби, які регулюють рівень ліпідів		
Ломитапід	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію ломитапіду	Протипоказано
Ловастатин 40 мг	Cmax ловастатину ↑ у 14,5->20 разів, AUC ↑ у > 14.8 - >20 разів Cmax ловастатинової кислоти ↑ у 11,5-13 раза, AUC ↑ у 15.4-20 разів	Протипоказано
Симвастатин 40 мг	Cmax симвастатинової кислоти ↑ у 17 разів, AUC ↑ у 19 разів	Протипоказано
Аторвастатин	Аторвастатинова кислота: Cmax ↔ до ↑2,5 раза, AUC ↑ 40% до 3 разів	Не рекомендовано
Психоаналептики; Психолептики (наприклад, антипсихотики, анксіолітики та снодійні)		
Луразидон, пімозид, кветіапін, сертиндол	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Протипоказано
Мідазолам (перорально) 7,5 мг	Cmax мідазоламу (перорально) ↑ від 2,5 до 3,4-раза, AUC ↑ від 6,6 до 10,8 раза	Протипоказано
Триазолам 0,25 мг	Cmax триазоламу ↑, AUC ↑	Протипоказано
Алпразолам 0,8 мг	Cmax альпразоламу ↔, AUC ↑ у 2,8 раза	Застосовувати з обережністю
Арипіпразол 3 мг	Cmax арипіпразолу ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Застосовувати з обережністю
Бротизолам 0,5 мг	Cmax бротизоламу ↔, AUC ↑ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Буспірон 10 мг	Cmax буспірону ↑ 13.4-fold, AUC ↑ у 19,2 раза	Застосовувати з обережністю
Мідазолам (в/в) 7,5 мг	Мідазолам (в/в) 7,5 мг: концентрація ↑; хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію мідазоламу після оромукозального введення	Застосовувати з обережністю
Рисперидон 2-8 мг/доба	Концентрація рисперидону та активних метаболітів ↑	Застосовувати з обережністю
Зопіклон 7,5 мг	Cmax зопіклону ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Застосовувати з обережністю
Карипразин, галантамін, галоперидол, ребоксетин, венлафаксин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Дихальна система; Інші засоби, які впливають на дихальну систему		
Люмакафтор/івакафтор ПО 200/250 мг 2 рази/день	Cmax івакафтору ↑ у 3,6 раза, AUC ↑ у 4,3 раза Cmax люмакафтору ↔, AUC ↔	Не рекомендовано

Івакафтор	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію Івакафтору	Застосовувати з обережністю
Статеві гормони та модулятори статевої системи; Інші гінекологічні засоби		
Каберголін, дієногест, уліпристал	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю
Засоби, які впливають на сечовидільну систему		
Аванафіл, дапоксетин, даріфенацин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Протипоказано
Фезотеродин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію активних метаболітів, 5-гідроксиметил-толтеродин	Помірна або тяжка ниркова або печінкова недостатність: Протипоказано Легка ниркова або печінкова недостатність: Слід уникати одночасного застосування Нормальна ниркова або печінкова недостатність: Застосовувати з обережністю з максимальною дозою фезотеродину 4 мг
Соліфенацин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію соліфенацину	Тяжкі порушення функції нирок: Протипоказано Помірна або тяжка печінкова недостатність: Протипоказано Застосовувати з обережністю всім іншим пацієнтам з максимальною дозою соліфенацину 5 мг
Варденафіл	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію варденафілу	Протипоказано пацієнтам старше 75 років; в інших випадках не рекомендовано
Альфузозин, силодозин, Тадалафіл (еректильна дисфункція та доброякісна гіперплазія передміхурової залози), Тамсулозин, толтеродин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Не рекомендовано
Дутастерид, імідафенацин, силденафіл (еректильна дисфункція)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цих засобів	Застосовувати з обережністю

Оксибутинін 5 мг	Cmax оксибутиніну ↑ у 2 рази, AUC ↑ у 2 рази Cmax N-дезетилоксибутиніну ↔, AUC ↔ Після трансдермального введення: хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію оксибутиніну після трансдермального введення	Застосовувати з обережністю
Різні лікарські засоби та інші речовини		
Колхіцин	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію колхіцину	Протипоказано у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. Не рекомендовано іншим пацієнтам

Еліглюстат	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію еліглюстату	Протипоказано пацієнтам з недостатнім метаболізмом CYP2D6 (НМ). Протипоказано пацієнтам з проміжним метаболізмом CYP2D6 (ПМ) або екстенсивним метаболізмом (ЕМ), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6. Застосовувати з обережністю при ПМ та ЕМ з CYP2D6. Для пацієнтів з ЕМ із CYP2D6 та легким ступенем печінкової недостатності слід розглянути дозу еліглустату 84 мг/доба
Цинакальцет	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, він, ймовірно, підвищує концентрацію цинакальцету	Застосовувати з обережністю

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість. Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні капсул Ітракон® пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце. У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення з участю здорових добровольців спостерігалося транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; вона відновлювалася перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих

даних для пероральних форм не з’ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов’язаної з його застосуванням. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг, 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 враховувати такі фактори як тяжкість діагнозу, режим дозування, тривалість лікування (загальна добова доза), а також 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 Ітракон® 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 капсул ітраконазолу дуже рідко повідомляли про випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. 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 спостерігалися протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Ітракон®. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву 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 з 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 або аномальним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування категорично не рекомендується, за винятком випадків серйозного або загрозливого життя ситуації, коли очікувана користь перевищує ризик. У такому разі рекомендується проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів з активним захворюванням

печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів.

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

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування препарату Ітракон® дітям віком до 18 років не встановлена (див. розділи «Фармакокінетіка» та «Побочні реакції»).

Пацієнти літнього віку. Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Ітракон® слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик. Дозування для пацієнтів літнього віку рекомендується підбирати, враховуючи підвищену частоту зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутні захворювання і лікування іншими лікарськими засобами.

Порушення функції нирок. Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам із порушенням функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів із нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку слід 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 необротною.

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

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю. Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Ітракон® не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД. Для 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 підтримувального лікування.

Нейропатія. При виникненні нейропатії, пов’язаної із застосуванням ітраконазолу, слід припинити прийом препарату.

Муковісцидоз. У пацієнтів з муковісцидозом спостерігалася варіабельність терапевтичних

рівнів ітраконазолу при постійному прийомі перорального розчину ітраконазолу у дозі 2,5 мг/кг двічі на день. Стаціонарні концентрації > 250 нг/мл досягалися приблизно у 50% пацієнтів віком від 16 років, але не у жодного пацієнта віком до 16 років. Якщо пацієнт не реагує на прийом капсул Ітракон®, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

Розлади вуглеводного обміну. Лікарський засіб містить цукрозу. У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи цукразо-ізомальтазною недостатністю не повинні 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 Ітракон®.

Взаємозамінність. Не рекомендується взаємно замінювати лікарські засоби ітраконазол, капсули, та ітраконазол, розчин оральний, оскільки при пероральному застосуванні однакових доз біодоступність розчину орального є вищою.

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

Лікарський засіб містить барвник азорубін, який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ітракон® не слід призначати вагітним, окрім випадків, які загрожують життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність «див. розділ «Фармакокінетика».

Дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності обмежені. Упродовж постмаркетингового періоду повідомляли про випадки аномалій розвитку, такі як порушення розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв’язок із капсулами ітраконазолу не був встановлений. Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу у I триместрі вагітності (переважно у пацієнток, 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 ітраконазол, 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 Ітракон® для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

Фертильність

У щурів ітраконазол не впливав на фертильність самців або самок у дозах, які мали ознаки загальної токсичності «Фармакокінетика». Вплив на людину невідомий.

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.

Капсули Ітракон® застосовувати перорально одразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули слід ковтати цілими.

Схеми лікування дорослих для кожного показання:

Таблиця 3.

Показання	Доза
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг двічі на день протягом 1 дня або 200 мг один раз на добу протягом 3 днів
Висівкоподібний лишай	200 мг один раз на добу протягом 7 днів
Дерматофітія тулуба, паховий дерматомікоз	100 мг один раз на добу протягом 2 тижнів або 200 мг один раз на добу протягом 7 днів
Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг один раз на добу протягом 4 тижнів
Орофарингеальні кандидози	100 мг один раз на добу протягом 2 тижнів

Рекомендації щодо дозування залежать від інфекції, яку лікують.

Таблиця 4.

Показання	**Доза**	**Середня тривалість**
Оніхомікоз	200 мг один раз на добу	3 місяці
Лікування аспергільозу	200 мг один раз на добу Збільште дозу до 200 мг двічі на добу у пацієнтів з інвазивним або дисемінованим захворюванням і неефективністю або непереносимістю амфотерицину В або вориконазолу	2-5 місяців
Лікування кандидозу	100-200 мг один раз на добу	3 тижні - 7 місяців
Лікування неменінгеального криптококозу	200 мг один раз на добу	1-6 місяців
Лікування криптококового менінгіту	200 мг двічі на добу	2 місяці - 1 рік
Гістоплазмоз	200 мг один раз на добу - 200 мг двічі на добу	8 місяців
Лімфошкірний і шкірний споротрихоз	100 мг або 200 мг один раз на добу (локалізовані ураження), або 200 мг двічі на добу (обширні ураження)	3 - 6 місяців
Позашкірний споротрихоз при об'єктивному покращенні після лікування амфотерицином В	200 мг двічі на добу	12 місяців
Лікування паракокцидіоїдомікозу	100 мг один раз на добу	6 місяців
Лікування хромомікозу	100-200 мг один раз на добу	6 місяців

Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Ітракон® дітям та підліткам віком до 18 років не встановлена. Наявні на цей момент дані описані у розділах «Фармокенетіка» та «Побічні реакції», але жодних рекомендацій щодо дозування не може бути надано.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дані щодо застосування лікарського засобу Ітракон® пацієнтам літнього віку обмежені. Рекомендується призначати лікарський засіб Ітракон® цим пацієнтам лише тоді, коли встановлено, що очікуваний позитивний ефект переважає можливий ризик. Загалом, рекомендується підбирати дозу для пацієнтів літнього віку з урахуванням більшої частоти зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, а також супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії. Див. розділ (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій 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.

Пацієнти з порушеннями функцій 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 «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Застосування Ітракону® дітям не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Загалом побічні реакції, про які повідомлялося 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. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає. Рекомендується звернутися до токсикологічного центру для отримання останніх рекомендацій щодо лікування передозування.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні капсул 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 реакції та інші побічні реакції наведені нижче.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомляли у ході відкритих та подвійних сліпих клінічних випробувань у 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол у капсулах 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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 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 та харчування: рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; рідко – тремор, 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: рідко – 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; рідко – еректильна дисфункція.

Загальні розлади: нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження: рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

Нижче наведено побічні реакції, асоційовані із застосуванням ітраконазолу, про які повідомляли у ході клінічних досліджень ітраконазолу, 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.

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 аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогінази, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення в результатах аналізу сечі.

Діти.

Безпека застосування капсул ітраконазолу досліджували з участю 165 педіатричних пацієнтів віком від 1 до 17 років, які брали участь у 14 клінічних дослідженнях (4 подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження; 9 відкритих досліджень; 1 дослідження з відкритою фазою, за якою слідувала подвійна сліпа фаза). Ці пацієнти отримали щонайменше 1 дозу капсул ітраконазолу для лікування грибкових інфекцій, були зібрані дані з безпеки.

На основі зведених даних з безпеки, отриманих у цих клінічних дослідженнях, побічними реакціями, про які часто повідомляли, у дітей були: головний біль (3,0 %), блювання (3,0 %), біль у животі (2,4 %), діарея (2,4 %), порушення функцій печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив'янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій є схожим з таким у дорослих, проте частота їх виникнення є вищою у дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці.

По 4 або по 6 капсул у блістері; по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.