# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

## ІТРУНГАР

## (ITRUNGAR)

***Склад:***

*діюча речовина:* ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

*допоміжні речовини:*

*пелети містять:* гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, сахароза;

*оболонка капсули містить:*

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

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

**Лікарська форма.** Капсули.

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

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу та тетразолу. Ітраконазол. Код АТХ J02A C02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Ітраконазол – похідна тріазолу, що має широкий спектр дії. Дослідження in vitro показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу граничні значення були встановлені лише для *Candida spp.* У разі

поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI: 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 грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤1 мкг/мл. Це, зокрема: 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 грибків.

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

Головними типами грибків, 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. Описані механізми 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. Повідомлялося про резистентні до ітраконазолу штами *Aspergillus fumigatus*.

*Фармакокінетика.*

Загальні фармакокінетичні характеристики.

Пікова концентрація у плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол кумулюється 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 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. Максимальна плазмова

концентрація незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягається впродовж 2–5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при прийомі препарату відразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція ітраконазолу в капсулах знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунку, 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 взаємодії»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули Ітрунгар застосовують з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг лікарського засобу Ітрунгар натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста $H_2$-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була зіставною з такою після застосування капсул Ітрунгар окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування у лікарській формі 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. Концентрація у спинно-мозковій рідині значно нижча, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

*Біотрансформація.*

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

*Виведення.*

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом впродовж 1 тижня після застосування дози орального розчину. *Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксіітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % 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 за

участю 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлено статистично важливе зменшення середнього значення $C_{max}$ (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37±17 проти 16±5 годин) у пацієнтів з цирозом порівняно зі здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу, на основі AUC, були зіставними в обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом.

*Ниркова недостатність.*

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведено за участю 3 груп пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія: n=7, гемодіаліз: n=7, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: n=5). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну 13 мл/хв × 1,73 $м^2$ концентрація на основі AUC була дещо нижчою порівняно з параметрами у здорових добровольців. 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 в часових профілях 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 гідроксіітраконазолу.

*Діти.*

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження за участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводилися з застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози із 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 і загального кліренсу від віку пацієнта, проте був помічений слабкий зв'язок між віком пацієнта, об'ємом розподілу, $C_{max}$ та кінцевим виведенням ітраконазолу. Уявний кліренс та об'єм розподілу залежали від маси тіла пацієнта.

**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 (у т.ч. криптококовий менінгіт): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;

- підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

Ітрунгар також призначають для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

***Протипоказання.***

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Протипоказане одночасне застосування лікарського засобу і субстратів CYP3A4 (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). Серед них:

| | | |
|---|---|---|
| *Анальгетики; анестетики* | | |
| Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин) | | |
| *Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби; антимікотичні засоби для системного застосування* | | |
| Ізавуконазол | | |
| *Антигельмінтні засоби; протипротозойні засоби* | | |
| Галофантрин | | |
| *Антигістамінні засоби для системного застосування* | | |
| Астемізол | Мізоластин | Терфенадин |
| *Антинеопластичні засоби* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Іринотекан | Венетоклакс (у пацієнтів з хронічною лімфатичною лейкемією під час фази початку та титрування дози венетоклаксу) | |
| *Антитромбоцитарні засоби* | | |
| Дабігатран | Тикагрелор | |
| *Противірусні засоби для системного застосування* | | |
| Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (зі дасабувіром або без нього) | | |
| *Серцево-судинна система (засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіотерапія; діуретики)* | | |
| Аліскірен | Еплеренон | Хінідин |
| Бепридил | Фінеренон | Ранолазин |
| Дизопірамід | Івабрадин | Силденафіл (легенева гіпертензія) |
| Дофетилід | Лерканідипін | |
| Дронедарон | Нізольдипін | |
| *Шлунково-кишкові засоби, включаючи протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювотні та протинудотні засоби; проносні засоби; засоби, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту* | | |
| Цизаприд | Домперидон | Налоксегол |
| *Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів* | | |
| Ловастатин | Ломітапід | Симвастатин |
| *Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні засоби, анксіолітичні засоби та снодійні)* | | |
| Луразидон | Пімозид | Сертиндол |
| Мідазолам (пероральний) | Кветіапін | Триазолам |
| *Лікарські засоби, які впливають на сечовидільну систему* | | |
| Аванафіл | Дарифенацин | Соліфенацин (у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня) |
| Дапоксетин | Фезотеродин (у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю середнього або тяжкого ступеня) | Варденафіл (у пацієнтів віком від 75 років) |
| *Інші лікарські засоби та речовини* | | |
| Колхіцин (у пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки) | Еліглюстат (у пацієнтів, які є повільними метаболізаторами CYP2D6 (ПМ), середніми метаболізаторами (СМ) CYP2D6 або швидкими метаболізаторами (ШМ), які приймають сильний чи помірний інгібітор CYP2D6) | |

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

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

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати надійні засоби контрацепції під час усього курсу лікування ітраконазолом, 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, інгібітором Р-глікопротеїну та інгібітором білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Ітраконазол може змінювати фармакокінетику інших речовин, які мають спільний метаболічний шлях або шлях транспортування білка.

Приклади препаратів, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі, наведені за класами препаратів у таблиці 1 нижче.

Приклади препаратів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, наведено у таблиці 2 нижче. Потенційні зміни безпеки або ефективності препаратів, що взаємодіють, не враховуються. За додатковою інформацією слід звертатися до відповідних інструкцій для медичного застосування лікарського  засобу.

Комбінації ітраконазолу з препаратами, описані в таблицях 1 та 2, класифікуються як протипоказані, не рекомендовані або такі, що їх слід застосовувати з обережністю, з огляду на ступінь підвищення концентрації та профіль безпеки препарату, що взаємодіє (див. також розділи «Протипоказання» й «Особливості застосування»). Потенціал взаємодії перерахованих препаратів оцінювався на основі даних фармакокінетичних досліджень застосування ітраконазолу або інших сильних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу) людям та/або даних *in vitro*:

- «*Протипоказано*»: за жодних обставин препарат не можна застосовувати одночасно з ітраконазолом і протягом 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 неможливо уникнути одночасного застосування, рекомендується клінічний моніторинг ознак чи симптомів збільшення або тривалих наслідків фармакологічного ефекту препарату, що вводиться одночасно, і його дозу слід зменшити або відмінити застосування, якщо це буде необхідно. У разі потреби рекомендується вимірювати концентрацію у плазмі крові препарату, що вводиться одночасно.

- «*Застосовувати з обережністю*»: рекомендується ретельний моніторинг при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Під час сумісного застосування рекомендується уважно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак чи симптомів збільшення або тривалих наслідків фармакологічного ефекту препарату, що вводиться одночасно, а також

зменшити його дозу, якщо це буде необхідно. У разі потреби рекомендується вимірювати концентрацію у плазмі крові препарату, що вводиться одночасно.

Взаємодії, наведені в цих таблицях, були охарактеризовані в дослідженнях, які проводилися з рекомендованими дозами ітраконазолу. Однак ступінь взаємодії може залежати від введеної дози ітраконазолу. Сильніша взаємодія може відбутися при застосуванні вищої дози або при коротшому інтервалі введення. Екстраполяцію результатів на інші схеми дозування або інші препарати слід проводити з обережністю.

Після припинення лікування концентрація ітраконазолу в плазмі знижується до межі кількісного визначення протягом 7–14 днів залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів з цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори CYP3A4, зниження концентрації в плазмі може бути більш поступовим. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Таблиця 1.*

Препарати, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі

| Лікарські засоби (пероральна разова доза, якщо не зазначено інше) у межах класу | Очікуваний/потенційний вплив на рівні ітраконазолу:<br>↑ збільшення<br>↔ без змін<br>↓ зменшення | Клінічний коментар (додатково див. інформацію вище, а також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») |
|---|---|---|
| *Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби* | | |
| Ізоніазид | Хоча ізоніазид не вивчався безпосередньо, він, імовірно, знижує концентрацію інтраконазолу | Не рекомендовано |
| Рифампіцин перорально 600 мг 1 раз на добу | Ітраконазол AUC ↓ | Не рекомендовано |
| Рифабутин перорально 300 мг 1 раз на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 71 %, AUC ↓ 74 % | Не рекомендовано |
| Ципрофлоксацин перорально 500 мг 2 рази на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↑ 53 %, AUC ↑ 82 % | Застосовувати з обережністю |
| Еритроміцин 1 г | Ітраконазол $C_{max}$ ↑ 44 %, AUC ↑ 36 % | Застосовувати з обережністю |
| Кларитроміцин перорально 500 мг 2 рази на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↑ 90 %, AUC ↑ 92 % | Застосовувати з обережністю |
| *Протиепілептичні засоби* | | |
| Карбамазепін, фенобарбітал | Хоча ці препарати не досліджувалися безпосередньо, вони, ймовірно, знижують концентрацію ітраконазолу | Не рекомендовано |
| Фенітоїн перорально 300 мг 1 раз на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 83 %, AUC ↓ 93 %<br>Гідроксиітраконазол $C_{max}$ ↓ 84 %, AUC ↓ 95 % | Не рекомендовано |

| | | |
|---|---|---|
| *Антинеопластичні засоби* | | |
| Іделалізиб | Хоча іделалізиб не вивчався безпосередньо, він, ймовірно, підвищуватиме концентрацію інтраконазолу | Застосовувати з обережністю |
| *Противірусні засоби для системного застосування* | | |
| Омбітасвір/паритапревір/ ритонавір (з дасабувіром або без нього) | Хоча ці препарати не досліджувалися безпосередньо, очікується, що вони підвищуватимуть концентрацію ітраконазолу | Протипоказано |
| Ефавіренц 600 мг | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %<br>Гідроксиітраконазол $C_{max}$ ↓ 35 %, AUC ↓ 37 % | Не рекомендовано |
| Невірапін перорально 200 мг 1 раз на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 38 %, AUC ↓ 62 % | Не рекомендовано |
| Кобіцистат, дарунавір (підсилений), елвітегравір (підсилений ритонавіром), фосампренавір (підсилений ритонавіром), ритонавір, саквінавір (підсилений ритонавіром) | Хоча ці препарати не досліджувалися безпосередньо, очікується, що вони підвищуватимуть концентрацію ітраконазолу | Застосовувати з обережністю |
| Індинавір перорально 800 мг 3 рази на добу | Концентрація ітраконазолу ↑ | Застосовувати з обережністю |
| *Блокатори кальцієвих каналів* | | |
| Дилтіазем | Хоча дилтіазем не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію ітраконазолу | Застосовувати з обережністю |
| *Препарати для лікування порушень, пов'язаних з підвищеною або зниженою кислотністю* | | |
| Антациди (бікарбонат алюмінію, кальцію, магнію або натрію), антагоністи $H_2$-рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол, омепразол, рабепразол) | Ітраконазол $C_{max}$ ↓, AUC ↓ | Застосовувати з обережністю |
| *Засоби, які впливають на дихальну систему* | | |
| Люмакафтор/івакафтор перорально 200/250 мг 2 рази на добу | Концентрація ітраконазолу ↓ | Не рекомендовано |
| *Інші лікарські засоби та речовини* | | |
| Звіробій (*Hypericum perforatum*) | Хоча звіробій не досліджувався безпосередньо, він, імовірно, знижує концентрацію ітраконазолу | Не рекомендовано |

*Таблиця 2.*

Приклади препаратів, на концентрацію яких у плазмі може впливати ітраконазол

| Лікарські засоби (пероральна разова доза, якщо не зазначено інше) у межах класу | Очікуваний/потенційний вплив на рівні ітраконазолу:<br>↑ збільшення<br>↔ без змін<br>↓ зменшення | Клінічний коментар (додатково див. інформацію вище, а також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») |
|---|---|---|
| *Анальгетики; анестетики* | | |
| Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Елетриптан, фентаніл | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Не рекомендовано |
| Альфентаніл, бупренорін (внутрішньовенно [в/в] і сублінгвально), канабіноїди, метадон, суфентаніл | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Оксикодон перорально 10 мг, | Оксикодон перорально $C_{max}$ ↑ 45 %, AUC ↑ 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; антимікотичні засоби для системного застосування* | | |
| Ізавуконазол | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію ізавуконазолу | Протипоказано |
| Бедаквілін | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію бедаквіліну | Не рекомендовано |
| Рифабутин перорально 300 мг 1 раз на добу | Концентрація рифабутину ↑ (об’єм невідомий) | Не рекомендовано |
| Кларитроміцин перорально 500 мг 2 рази на добу | Концентрація кларитроміцину ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Деламанід | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію деламаніду | Застосовувати з обережністю |
| *Протиепілептичні засоби* | | |
| Карбамазепін | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію карбамазепіну | Не рекомендовано |
| *Протизапальні та протиревматичні засоби* | | |
| Мелоксикам 15 мг | Мелоксикам $C_{max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 % | Застосовувати з обережністю |
| *Антигельмінтні засоби; протипротозойні засоби* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Галофантрин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію галофантрину | Протипоказано |
| Артеметер-люмефантрин, празиквантел | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрації цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Хінін 300 мг | Хінін $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 96 % | Застосовувати з обережністю |
| *Антигістамінні засоби для системного застосування* | | |
| Астемізол, мізоластин, терфенадин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрації цих препаратів | Протипоказано |
| Ебастин 20 мг | Ебастин $C_{max}$ ↑ 2,5 раза, AUC ↑ 6,2 раза<br>Карабастин $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,1 раза | Не рекомендовано |
| Біластин, рупатидин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрації цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| *Антинеопластичні засоби* | | |
| Іринотекан | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію іринотекану та його активного метаболіту | Протипоказано |
| Венетоклакс | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію венетоклаксу | Протипоказаний пацієнтам з хронічною лімфатичною лейкемією на початку застосування та під час фази титрування дози венетоклаксу. В іншому разі не рекомендується, якщо переваги не переважають ризики. Слід звернутися до інструкції для медичного застосування венетоклаксу. |

| | | |
|---|---|---|
| Акситиніб, бозутиніб, кабазитаксел, кабозантиніб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, гласдегіб, ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, сунітиніб, темсиролімус, трабектедин, трастузумаб, емтанзин , алкалоїди барвінку (наприклад, вінфлунін, вінорельбін) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що він підвищить концентрацію цих препаратів, за винятком кабазитакселу та регорафенібу. Немає статистично значущих змін у експозиції кабазитакселу, але спостерігається велика варіабельність результатів. Очікується, що AUC регорафенібу зменшиться (за оцінкою активної частини) | Не рекомендовано |
| Кобіметиніб 10 мг | Кобіметиніб $C_{max}$ ↑ 3,2 раза, AUC ↑ 6,7 раза | Не рекомендовано |
| Ентректиніб | Ентректиніб $C_{max}$ ↑73 %, AUC ↑ 6,0 раза | Не рекомендовано |
| Олапариб 100 мг | Олапариб $C_{max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 раза | Не рекомендовано |
| Талазопариб | Талазопариб $C_{max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 56 % | Не рекомендовано |
| Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалізиб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолітиніб, сонідегіб, третиноїн (перорально) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Бусульфан 1 мг/кг кожні 6 годин | Бусульфан $C_{max}$ ↑, AUC ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Гефітиніб 250 мг | Гефітиніб 250 мг $C_{max}$ ↑, AUC ↑ 78 % | Застосовувати з обережністю |
| Пемігатиніб | Пемігатиніб $C_{max}$ ↑ 17 %, AUC ↑ 91 % | Застосовувати з обережністю |
| *Антитромбоцитарні засоби* | | |
| Дабігатран, тикагрелор | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Не рекомендовано |
| Цилостазол, кумарини (наприклад, варфарин) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| *Противірусні засоби для системного застосування* | | |
| Омбітасвір/паритапревір/ ритонавір (з дасабувіром або без нього) | Ітраконазол може підвищувати концентрацію паритапревіру | Протипоказано |

| | | |
|---|---|---|
| Ельбасвір/гразопревір, тенофовіру алефенаміду фумарат (TAF), тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Не рекомендовано |
| Кобіцистат, елвітегравір (підсилений ритонавіром), глекапревір/пібрентасвір, маравірок, ритонавір, саквінавір | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Індинавір перорально 800 мг 3 рази на добу | Індинавір $C_{max}$ ↔, AUC ↑ | Застосовувати з обережністю |
| *Серцево-судинна система (засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіотерапія; діуретики)* | | |
| Бепридил, дизопірамід, дофетилід, дронедарон, еплеренон, фінеренон, івабрадин, лерканідипін, нізолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Аліскірен 150 мг | Аліскірен $C_{max}$ ↑ 5,8 раза, AUC ↑ 6,5 раза | Протипоказано |
| Хінідин 100 мг | Хінідин $C_{max}$ ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4 раза | Протипоказано |
| Фелодипін 5 мг | Фелодипін $C_{max}$ ↑ 7,8 раза, AUC ↑ 6,3 раза | Не рекомендовано |
| Ріоцигуат, тадалафіл (легенева гіпертензія) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Не рекомендовано |
| Бозентан, дилтіазем, гуанафацин, інші дигідропіридини (наприклад, амлодипін, ісрадипін, ніфедипін, німодипін), верапаміл | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Дигоксин 0,5 мг | Дигоксин $C_{max}$ ↑ 34 %, AUC ↑ 68 % | Застосовувати з обережністю |
| Надолол 30 мг | Надолол $C_{max}$ ↑ 4,7 раза, AUC ↑ 2,2 раза | Застосовувати з обережністю |
| *Кортикостероїди для системного застосування; препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів* | | |
| Циклесонід, сальметерол | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію сальметеролу та активного метаболіту циклесоніду | Не рекомендовано |
| Будесонід інгаляційно 1 мг одноразово | Будесонід іналяційно $C_{max}$ ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2 раза<br>Будесонід (інші форми) концентрація ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Дексаметазон в/в 5 мг<br>Дексаметазон перорально 4,5 мг | Дексаметазон в/в: $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,3 раза<br>Дексаметазон перорально: $C_{max}$ ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7 раза | Застосовувати з обережністю |

| | | |
|---|---|---|
| Флутиказон інгаляційно 1 мг 2 рази на добу | Концентрація флутиказону ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Метилпреднізолон 16 мг | Метилпреднізолон перорально $C_{max}$ ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9 раза Метилпреднізолон в/в AUC ↑ 2,6 раза | Застосовувати з обережністю |
| Флутиказон назальний | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, він підвищує концентрацію флутиказону, що вводиться інтраназально | Застосовувати з обережністю |
| *Препарати, які застосовуються при цукровому діабеті* | | |
| Репаглінід 0,25 мг | Репаглінід $C_{max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 % | Застосовувати з обережністю |
| Саксагліптин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію саксагліптину | Застосовувати з обережністю |
| *Шлунково-кишкові засоби, включаючи протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювотні та протинудотні засоби; проносні засоби; засоби, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту* | | |
| Цизаприд, налоксегол | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Домперидон 20 мг | Домперидон $C_{max}$ ↑ 2,7 раза, AUC ↑ 3,2 раза | Протипоказано |
| Апрепітант, лоперамід, нетупітант | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| *Імунодепресанти* | | |
| Сиролімус (рапаміцин) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрації сиролімусу | Не рекомендовано |
| Циклоспорин, такролімус | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Такролімус в/в 0,03 мг/кг один раз на добу | Концентрація такролімусу в/в ↑ | Застосовувати з обережністю |
| *Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів* | | |
| Ломітапід | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрації ломітапіду | Протипоказано |
| Ловастатин 40 мг | Ловастатин $C_{max}$ ↑ 14,5 – >20 разів, AUC ↑ > 14,8 – >20 разів Ловастатинова кислота $C_{max}$ ↑ 11,5–13 разів, AUC ↑ 15,4–20 разів | Протипоказано |

| | | |
|---|---|---|
| Симвастатин 40 мг | Симвастатинова кислота $C_{max}$ ↑ 17 разів, AUC ↑ 19 разів | Протипоказано |
| Аторвастатин | Аторвастатинова кислота $C_{max}$ ↑ до 2,5 раза, AUC ↑ від 40 % до 3 разів | Не рекомендовано |
| *Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні засоби, анксіолітичні засоби та снодійні)* | | |
| Луразидон, пімозид, кветіапін, сертиндол | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Мідазолам (перорально) 7,5 мг | Мідазолам (пероральний) $C_{max}$ ↑ 2,5–3,4 раза, AUC ↑ 6,6–10,8 раза | Протипоказано |
| Тріазолам 0,25 мг | Триазолам $C_{max}$ ↑, AUC ↑ | Протипоказано |
| Алпразолам 0,8 мг | Алпразолам $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 2,8 раза | Застосовувати з обережністю |
| Арипіпразол 3 мг | Арипіпразол $C_{max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48% | Застосовувати з обережністю |
| Бротизолам 0,5 мг | Бротизолам $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 2,6 раза | Застосовувати з обережністю |
| Буспірон 10 мг | Буспірон $C_{max}$ ↑ 13,4 раза, AUC ↑ 19,2 раза | Застосовувати з обережністю |
| Мідазолам (в/в) 7,5 мг | Коцентрація мідазоламу ↑ Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію мідазоламу для оромукозного застосування | Застосовувати з обережністю |
| Рисперидон 2–8 мг/добу | Концентрація рисперидону та активного метаболіту ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Зопіклон 7,5 мг | Зопіклон $C_{max}$ ↑ 30 %, AUC ↑ 70 % | Застосовувати з обережністю |
| Карипразин, галантамін, галоперидол, ребоксетин, венлафаксин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| *Засоби, які впливають на дихальну систему* | | |
| Люмакафтор/івакафтор перорально 200/250 мг 2 рази на добу | Івакафтор $C_{max}$ ↑ 3,6 раза, AUC ↑ 4,3 раза Люмакафтор $C_{max}$ ↔, AUC ↔ | Не рекомендовано |
| Івакафтор | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію івакафтору | Застосовувати з обережністю |
| *Статеві гормони та модулятори статевої системи; інші гінекологічні засоби* | | |
| Каберголін, дієногест, уліпристал | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| *Лікарські засоби, які впливають на сечовидільну систему* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Аванафіл, дапоксетин, дарифенацин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Протипоказано |
| Фезотеродин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію активних метаболітів, 5-гідроксиметилтолтеродину | Помірна чи тяжка ниркова або печінкова недостатність: протипоказано.<br>Ниркова або печінкова недостатність легкого ступеня: слід уникати одночасного застосування.<br>Нормальна функція роботи нирок та печінки: застосовувати з обережністю з максимальною дозою фезотеродину 4 мг |
| Соліфенацин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію соліфенацину | Тяжка ниркова недостатність: протипоказано.<br>Помірна або тяжка печінкова недостатність: протипоказано.<br>З обережністю застосовувати всім іншим пацієнтам з максимальною дозою соліфенацину 5 мг. |
| Варденафіл | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію варденафілу | Протипоказаний пацієнтам віком від 75 років; іншим пацієнтам не рекомендується. |
| Альфузозин, силодозин, тадалафіл (еректильна дисфункція та доброякісна гіперплазія передміхурової залози), тамсулозин, толтеродин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Не рекомендовано |
| Дутастерид, імідафенацин, силденафіл (еректильна дисфункція) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цих препаратів | Застосовувати з обережністю |
| Оксибутинін 5 мг | $C_{max}$ оксибутиніну ↑ у 2 рази, AUC ↑ у 2 рази<br>$C_{max}$ N-дезетилоксибутиніну ↔, AUC ↔<br>Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію оксибутиніну після трансдермального введення | Застосовувати з обережністю |
| *Інші лікарські засоби та речовини* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Колхіцин | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію колхіцину | Протипоказаний пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки.<br>Не рекомендується іншим пацієнтам. |
| Еліглюстат | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію еліглустату | Протипоказано для повільних метаболізаторів CYP2D6 (ПМ).<br>Протипоказано для середніх метаболізаторів (СМ) або швидких метаболізаторів (ШМ), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6.<br>З обережністю застосовувати CYP2D6 СМ та ШМ.<br>Для ШМ CYP2D6 з порушенням функції печінки легкого ступеня слід розглянути дозу еліглустату 84 мг/добу. |
| Синакальцет | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, він може підвищувати концентрацію цинакальцету | Застосовувати з обережністю |

***Особливості застосування.***

*Перехресна гіперчутливість*

Немає даних щодо перехресної гіперчутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід з обережністю призначати ітраконазол пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

*Вплив на серце*

Повідомлялося, що у дослідженнях із застосуванням ітраконазолу для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалося транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, воно відновлювалося перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з’ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект. Повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов’язаної із застосуванням ітраконазолу. Відповідно до спонтанних повідомлень, частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі прийому меншої добової дози, отже ризик серцевої недостатності може збільшуватися  залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід застосовувати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю тепер або 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 та тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів потрібно проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, а лікування слід проводити з обережністю і контролювати прояви та симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих проявів та симптомів під час курсу лікування застосування препарату необхідно припинити.

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

*Вплив на печінку*

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко повідомляли про тяжку гепатотоксичність, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, що 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 ітраконазол. Пацієнтів слід попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів потрібно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

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

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування ітраконазолом не рекомендується, якщо тільки немає тяжкої або небезпечної для життя ситуації, коли очікувана користь перевищує ризик. Рекомендується проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів з порушеннями функції печінки або пацієнтів із печінковою токсичністю в анамнезі, яка була викликана дією інших лікарських засобів (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Знижена кислотність шлунка*

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунка, спричиненою хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності шлунка), рекомендовано застосовувати лікарський засіб з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтична кола). Слід контролювати протигрибкову активність і збільшувати дозу ітраконазолу, у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям (віком до 18 років) не встановлені (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

*Пацієнти літнього віку*

Клінічні дані щодо застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Ітраконазол не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування не переважає потенційний ризик. Загалом рекомендується підбирати дозу для пацієнтів літнього віку з урахуванням функції печінки, нирок або серця, а також наявності супутніх захворювань чи застосування інших лікарських засобів.

*Порушення функції нирок*

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

*Втрата слуху*

Повідомлялося 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. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії ітраконазолу, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

*Пацієнти з імунною недостатністю*

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

*Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю*

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

*Пацієнти, хворі на СНІД*

Лікар повинен оцінити необхідність проведення підтримуючого лікування у пацієнтів, хворих

на СНІД, які отримували лікування від системної грибкової інфекції, такої як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококкоз (менінгеальний або неменінгеальний) та у яких існує загроза рецидиву.

*Невропатія*

При виникненні нейропатії, пов’язаної із застосуванням ітраконазолу, лікування слід припинити.

*Муковісцидоз*

У пацієнтів з муковісцидозом спостерігалася варіабельність терапевтичних рівнів ітраконазолу після прийому перорального розчину ітраконазолу в дозі 2,5 мг/кг двічі на добу. Концентрація в рівноважному стані > 250 нг/мл була досягнута приблизно у 50 % пацієнтів віком від 16 років, але в жодного з пацієнтів віком до 16 років. Якщо пацієнт не реагує на ітраконазол, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

*Розлади вуглеводного обміну*

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

*Перехресна резистентність*

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

*Потенціал взаємодії*

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

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

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності обмежені. Повідомляли про випадки

аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв’язок з ітраконазолом не був встановлений.

Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу на жінок у I триместрі вагітності (переважно у 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 ітраконазолом для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

*Фертильність*

У щурів ітраконазол не впливав на фертильність самців або самок у дозах, які виявляли ознаки загальної токсичності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Вплив на людей 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 Ітрунгар застосовувати перорально відразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули слід ковтати цілими.

Таблиця 3

Схеми лікування дорослих для кожного показання:

| Показання для застосування | Доза | Тривалість | Примітки |
|---|---|---|---|
| • Вульвовагінальний кандидоз | 200 мг 2 рази на добу | 1 день | |
| • Висівкоподібний лишай | 200 мг 1 раз на добу | 7 днів | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| • Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба | 100 мг 1 раз на добу<br>200 мг 1 раз на добу | 15 днів<br>7 днів | |
| • Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук | 100 мг 1 раз на добу | 30 днів | |
| • Орофарингеальні кандидози | 100 мг 1 раз на добу | 15 днів | Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів пацієнтам із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів. |
| • Оніхомікози (ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього) | 200 мг 1 раз на добу | 3 місяці | |

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 1–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних та орофарингеальних кандидозів та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов’язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

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

Таблиця 4

| Системні мікози<br>Показання для застосування | Дозування[1] | Примітки |
|---|---|---|
| Аспергільоз | 200 мг 1 раз на добу | Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання |
| Кандидоз | 100–200 мг 1 раз на добу | Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання |
| Криптококоз (без ознак менінгіту) | 200 мг 1 раз на добу | |
| Криптококовий менінгіт | 200 мг 2 рази на добу | Підтримувальна терапія (див. розділ «Особливості застосування»). |
| Гістоплазмоз | від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу | |
| Підтримувальне лікування пацієнтів із СНІДом | 200 мг 1 раз на добу | Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче. |
| Профілактика у пацієнтів з нейтропенією | 200 мг 1 раз на добу | Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче. |

[1] Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів зі СНІДом та з нейтропенією може призвести до низької концентрації ітраконазолу в крові та зниження ефективності. У таких випадках рекомендується моніторинг рівня ітраконазолу в крові та за необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

*Пацієнти літнього віку.*

Застосування препарату пацієнтам літнього віку не рекомендується (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.***

Безпека й ефективність ітраконазолу для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені. Застосування лікарського засобу дітям не рекомендується.

***Передозування.***

Загалом побічні реакції, про які повідомляли у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»). У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає. За останніми рекомендаціями щодо лікування передозування рекомендується звернутися до токсикологічного центру.

***Побічні реакції.***

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

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як: дуже часто (≥ 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 – парестезія, гіпестезія, дисгевзія, тремор.

*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, фоточутливість.

*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».

*Перелік окремих побічних реакцій.*

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

*З боку крові та лімфатичної системи:* гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* анафілактоїдні реакції.

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

*З боку психіки:* сплутаність свідомості.

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

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

*З боку судинної системи:* артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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

*З боку травної системи:* шлунково-кишкові розлади.

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

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

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

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

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

*Лабораторні дослідження:* підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогінази, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення у результатах аналізу сечі.

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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

***Термін придатності.*** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

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