

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СПОРАГАЛ
(SPORAGAL)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг (у вигляді пелет);

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза, акрилатний сополімер, сахароза, поліетиленгліколь 20000;

склад капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), індигодин (Е 132).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, з блакитною непрозорою кришечкою та блакитним непрозорим корпусом. Вміст капсули – сферичні кульки від майже білого до жовтуватого-кремового кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ітраконазол інгібує грибову 14 α -деметилазу, що призводить до зниження рівня ергостеролу та порушення синтезу мембрани грибка.

Співвідношення фармакокінетика (ФК)/фармакодинаміка (ФД)

ФК/ФД співвідношення для ітраконазолу та триазолів загалом недостатньо вивчене.

Механізм(и) резистентності

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Вже описані механізми включають надмірну експресію ERG11, що кодує 14 α -

деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -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.

Граничні значення

Граничні значення не були встановлені Європейським комітетом за методологією з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для протигрибкових засобів, версія 10.0, дійсна з 4 лютого 2020 року.

Види <i>Candida</i> і <i>Aspergillus</i>	Гранична межа МІК (мг/л)	
	$\leq$ S (чутливий)	$>$ R (стійкий)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація.

Дотепер недостатньо доказів для встановлення клінічних меж для *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* та не пов'язаних з видами меж для *Candida*.

Також недостатньо доказів, щоб встановити клінічні межі для *Aspergillus niger*^{4,5} і не пов'язані з видами межі для *Aspergillus spp*⁵.

¹Рекомендується моніторинг мінімальної концентрації азолу у пацієнтів, які лікуються від грибкової інфекції.

²Область технічної невизначеності (ATU) дорівнює 2. Звітуйте як R з наступним коментарем: «У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекцій) ітраконазол можна застосовувати за умови забезпечення достатньої експозиції».

³Епідеміологічні межові значення (ECOFF) для цих видів загалом вищі, ніж для *C. albicans*.

⁴Епідеміологічні межові значення (ECOFF) для цих видів зазвичай в 1-2 рази вищі, ніж для *A. fumigatus*.

⁵Значення МІК для окремих штамів *A. niger* та *A. versicolor* загалом вищі, ніж для *A. fumigatus*.

Дотепер невідомо, чи призводить це до погіршення клінічної відповіді. Інтерпретаційні межі чутливості ітраконазолу не були встановлені для видів *Candida* та нитчастих грибів при використанні методів Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI), M60 Performance Standards Testing of Antifungal Susceptibility of Yeast (Тестування дріжджів на чутливість до протигрибкових препаратів). 2-е видання, 2020.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного розташування та часу для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звертатися за порадою до експертів, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату принаймні для деяких типів інфекцій є сумнівною.

Чутливість грибів до ітраконазолу *in vitro* залежить від розміру посівного матеріалу, температури інкубації, фази росту грибів і використововуваного живильного середовища. З цих причин МІК ітраконазолу може широко варіювати.

Чутливість базується на МІК $90 < 1$ мг ітраконазолу/л. Не існує кореляції між чутливістю *in vitro* та клінічною ефективністю.

Найбільш сприйнятливі види
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia (formerly Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Види, для яких набута резистентність може бути проблемою
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
Стійкі за своєю природою організми
<i>Absidia spp.</i>

<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹Ці мікроорганізми можуть зустрічатися у пацієнтів, які повернулися з подорожей за межами Європи.

²Повідомлялося про резистентні до ітраконазолу штами *Aspergillus fumigatus*.

³Природна середня чутливість.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол кумулюється у плазмі крові при багаторазовому застосуванні. Стан рівноважних концентрацій зазвичай досягається впродовж 15 днів, зі значеннями C_{max} 0,5 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 1,1 мкг/мл після застосування 200 мг 1 раз на добу та досягають 2,0 мкг/мл після застосування 200 мг 2 рази на добу. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу загалом варіює від 16 до 28 годин після застосування разової 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 плазматичний 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 плазматична 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 застосуванні препарату відразу після вживання їжі.

Всмоктування ітраконазолу з капсул погіршується у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, наприклад у пацієнтів, які приймають лікарські засоби для зниження шлункової секреції (антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними захворюваннями (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Абсорбція ітраконазолу може збільшуватися у пацієнтів натщесерце, якщо лікарський засіб приймати з кислим напоєм, наприклад із недієтичною колою. При прийомі лікарського засобу у разовій дозі 200 мг натщесерце з недієтичною колою після попереднього прийому ранітидину (антагоніст H_2 -рецепторів) абсорбція ітраконазолу була подібною до абсорбції при прийомі лікарського засобу окремо.

Експозиція ітраконазолу після застосування капсул є нижчою, ніж після застосування розчину

орального у тій самій дозі.

Розподіл. Ітраконазол зв'язується з білками плазми крові на 99,8 %, зокрема з альбуміном (99,6 % для гідроксиметаболіту). Ітраконазол також має високу спорідненість до ліпідів. 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: концентрація у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах була у 2-3 рази вища за концентрацію у плазмі крові. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, у 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 спинно-мозковій 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 чинить порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрація метаболіту в плазмі крові приблизно у 2 рази вища, ніж концентрація ітраконазолу.

Виведення. Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та приблизно 54 % – із калом впродовж 1 тижня після застосування дози розчину орального. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксиітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % від дози. По відношенню до пероральної радіоактивно міченої дози виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %. Оскільки перерозподіл ітраконазолу з кератиновмісних тканин є незначним, можна припустити, що виведення ітраконазолу з цих тканин пов'язане з епідермальною регенерацією. У той час як ітраконазол більше не визначається у плазмі крові через 7 днів після закінчення лікування, концентрація у шкірі зберігається протягом 2-4 тижнів після припинення 4-тижневого лікування. В кератині нігтів ітраконазол можна виявити вже через 1 тиждень після початку лікування, терапевтичний рівень – протягом щонайменше шести місяців після закінчення 3-місячного періоду лікування.

Особливі категорії пацієнтів

Печінкова недостатність. Ітраконазол метаболізується переважно у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсули 100 мг) було проведено серед 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 із здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу на основі площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) були зіставними у обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із цирозом.

Ниркова недостатність. Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції 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 функції нирок (уремія: $n = 7$; гемодіаліз: $n = 7$; тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: $n = 5$). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо зниженою порівняно з параметрами 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}). AUC показала значну міжіндивідуальну варіабельність у всіх трьох 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 функції нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42-49 годин проти 48 годин у пацієнтів із порушеннями функції нирок та у здорових добровольців відповідно). Загальна концентрація ітраконазолу на основі AUC була знижена у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки (на 30 % та 40 % відповідно) порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок. Діаліз не впливає на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксіітраконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Доступні лише обмежені дані щодо застосування ітраконазолу дітям та підліткам. Відомо, що клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводилися із застосуванням ітраконазолу. 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 інфузії 1 або 2 рази на добу. При однаковій добовій дозі $C_{\max}$ та концентрація після прийому 2 рази на добу порівняно з одноразовим прийомом були порівнянними з такими у дорослих при однократному прийомі. 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 у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогену або токсичністю препарату);
- аспергільоз та кандидоз;

- криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів із криптококозом центральної нервової системи;
- підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

Ітраконазол також призначається для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія недостатня.

Протипоказання.

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

Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4 (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). До них належать:

<i>Анальгетики; анестетики</i>		
Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)		
<i>Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби; антимікотики для системного застосування</i>		
Ізавуконазол		
<i>Антигельмінтні засоби; протипротозойні засоби</i>		
Галофантрин		
<i>Антигістамінні препарати для системного застосування</i>		
Астемізол	Мізоластин	Терфенадин
<i>Протипухлинні засоби</i>		
Іринотекан	Венетоклакс (у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час фази ініціації та титрування дози венетоклаксу)	
<i>Антитромботичні засоби</i>		
Дабігатран	Тікагрелор	
<i>Противірусні препарати для системного застосування</i>		
Омбітасвір/паритапревір/ритона-вір (із дасабувіром або без нього)		
<i>Серцево-судинна система (засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; терапія в кардіології; діуретики)</i>		
Аліскірен	Еплеренон	Хінідин
Бепридил	Фінеренон	Ранолазин
Дизопірамід	Івабрадин	Силденафіл (легенева гіпертензія)

Дофетилід	Лерканідипін	
Дронедарон	Нісолдипін	
<i>Шлунково-кишкові препарати, в т. ч. протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювальні та протинудотні засоби; препарати від запорів; препарати від функціональних розладів шлунково-кишкового тракту</i>		
Цизаприд	Домперидон	Налоксегол
<i>Імунодепресанти</i>		
Воклоспорин		
<i>Ліпідомодифікуючі засоби</i>		
Ловастатин	Ломітапід	Симвастатин
<i>Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотики, анксиолітики та снодійні)</i>		
Луразидон	Пімозид	Сертиндол
Мідазолам (пероральний)	Кветіапін	Триазолам
<i>Урологічні засоби</i>		
Аванафіл	Дарифенацин	Соліфенацин (у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або помірною чи тяжкою печінковою недостатністю)
Дапоксетин	Фезотеродин (у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою або печінковою недостатністю)	Варденафіл (для пацієнтів віком від 75 років)
<i>Інші лікарські засоби та інші речовини</i>		
Колхіцин (у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю)	Еліглустат (у пацієнтів, які є слабкими метаболізаторами CYP2D6, середніми метаболізаторами CYP2D6 або екстенсивними метаболізаторами CYP2D6, які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6)	

Ітраконазол можна застосовувати пацієнтам із шлуночковою дисфункцією, наприклад із декомпенсованою серцевою недостатністю, або із декомпенсованою серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. розділ «Особливості застосування»).

Капсули ітраконазолу можна застосовувати під час вагітності лише у випадках, що загрожують життю, для яких необхідно провести сувору оцінку співвідношення користь/ризик для плода (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол метаболізується переважно цитохромом CYP3A4. Інші препарати, що метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на

фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій, що мають спільні метаболічні шляхи або шляхи транспортування білків. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 й P-глікопротеїну та інгібітором білка резистентності до раку молочної залози (BCRP).

У разі застосування супутніх лікарських засобів рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування, з особливостями їх виведення та можливою необхідністю корекції дози.

Ітраконазол може змінювати фармакокінетику інших речовин, які використовують той самий метаболічний шлях або той самий шлях білкового транспортера.

Приклади діючих речовин, що можуть впливати на концентрацію ітраконазолу у плазмі крові, наведені за класами діючих речовин у таблиці 1. Приклади діючих речовин, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, наведені у таблиці 2. Оскільки зафіксовано велику кількість взаємодій ітраконазолу з іншими лікарськими засобами, до цієї інструкції для медичного застосування включені не усі потенційні зміни щодо безпеки або ефективності в результаті взаємодії препаратів. Перелік прикладів взаємодії лікарських засобів у наведених нижче таблицях не є вичерпним. Необхідно звернутися до інструкцій для медичного застосування взаємодіючих лікарських засобів для отримання додаткової інформації про біотрансформацію, взаємодію, потенційні ризики та особливі заходи при одночасному застосуванні їх з ітраконазолом.

Взаємодії лікарських засобів, описані в цих таблицях, класифікуються як протипоказані, не рекомендовані або такі, що їх слід застосовувати з обережністю з ітраконазолом з урахуванням ступеня підвищення концентрації та профілю безпеки взаємодіючих препаратів (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації).

Потенціал взаємодії перелічених препаратів оцінювався на основі фармакокінетичних досліджень ітраконазолу у людини та/або фармакокінетичних досліджень у людини з іншими сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, із кетоконазолом) та/або даних *in vitro*:

- **Протипоказано.** Ні в якому разі не застосовувати лікарські засоби одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.
- **Не рекомендовано.** Застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. У разі необхідності рекомендовано контролювати рівень концентрації препаратів, що застосовуються одночасно.
- **Застосовувати з обережністю.** Ретельний моніторинг рекомендовано у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту лікарського засобу, що взаємодіє, та у разі необхідності зменшувати дозу або відмінити лікарський засіб. У разі необхідності рекомендовано контролювати рівень концентрації препаратів, що застосовуються одночасно.

Взаємодії, наведені у цих таблицях, були охарактеризовані у дослідженнях, що проводилися із

застосуванням рекомендованих доз ітраконазолу. Однак ступінь взаємодії може залежати від дози ітраконазолу, що застосовується. При застосуванні вищих доз або з меншим інтервалом між прийомами може спостерігатися більш сильна взаємодія. Результати дослідження слід з обережністю переносити на інші схеми дозування або на інші препарати.

Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, зниження концентрації може бути повільнішим. Це особливо важливо на початку терапії лікарськими засобами, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Таблиця 1

Приклади діючих речовин, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, представлені за класами

Лікарські засоби (перорально (ПО)). Разова доза, якщо не вказано інше в межах класу	Очікуваний/потенційний вплив на рівень ітраконазолу (↑ підвищення; ↔ = без змін; ↓ = зниження)	Клінічний коментар (див. вище, а також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)
Антибактеріальні препарати для системного застосування; антимікобактеріальні засоби		
Ізоніазид	Хоча ізоніазид безпосередньо не досліджувався, ймовірно, він знижує концентрацію ітраконазолу	Не рекомендується
Рифампіцин ПО 600 мг 1 р/д	Ітраконазол AUC ↓	Не рекомендується
Рифабутин ПО 300 мг 1 р/д	Ітраконазол C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Не рекомендується
Ципрофлоксацин ПО 500 мг 2 р/д	Ітраконазол C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Застосовувати з обережністю
Еритроміцин 1 г	Ітраконазол C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Застосовувати з обережністю
Кларитроміцин ПО 500 мг 2 р/д	Ітраконазол C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Застосовувати з обережністю
Протиепілептичні засоби		
Карбамазепін, фенобарбітал	Хоча безпосередньо взаємодія цих препаратів не вивчалася, вони можуть знижувати концентрацію ітраконазолу	Не рекомендується
Фенітоїн ПО 300 мг 1 р/д	Ітраконазол C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Гідроксиітраконазол C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Не рекомендується
Протипухлинні засоби		
Іделалісіб	Хоча безпосередньо не вивчався, іделалісіб, ймовірно, збільшує концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
Противірусні препарати для системного застосування		

Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (із дасабувіром або без нього)	Хоча ці препарати не вивчалися безпосередньо, очікується, що вони можуть підвищити концентрацію ітраконазолу	Протипоказано
Ефавіренц 600 мг	Ітраконазол $C_{\max}$ ↓ 37 %, AUC ↓ 39 % Гідроксиітраконазол $C_{\max}$ ↓ 35 %, AUC 37 %	Не рекомендується
Невірапін ПО 200 мг 1 р/д	Ітраконазол $C_{\max}$ ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Не рекомендується
Кобіцистат, дарунавір (підсилений), ельвітегравір (підсилений ритонавіром), фосампренавір (підсилений ритонавіром), ритонавір, саквінавір (підсилений ритонавіром)	Хоча безпосередньо взаємодія цих препаратів не вивчалася, вони можуть підвищувати концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
Індінавір ПО 800 мг 3 р/д	Концентрація ітраконазолу ↑	Застосовувати з обережністю
Блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем	Хоча безпосередньо взаємодія не вивчалася, дилтіазем, ймовірно, збільшує концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
Препарати для лікування кислотозалежних розладів		
Антациди (алюмінієві, кальцієві, магнію або натрію бікарбонат), антагоністи H_2 -рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол, омепразол, рабепразол)	$C_{\max}$ ітраконазолу ↓, AUC ↓	Застосовувати з обережністю
Дихальна система: Інші препарати для дихальної системи		
Лумакафтор/івакафтор ПО 200/250 мг 2 р/д	Концентрація ітраконазолу ↓	Не рекомендується
Інше		
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Хоча безпосередньо взаємодія не вивчалася, звіробій може знижувати концентрацію ітраконазолу	Не рекомендується

Таблиця 2

Приклади лікарських засобів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, наведені за класами лікарських засобів

Лікарські засоби (ПО одноразова доза, якщо не зазначено інше) в межах класу	Очікуваний/потенційний вплив на рівень лікарських засобів (↑ підвищення; ↔ = без змін; ↓ = зниження)	Клінічний коментар (див. вище розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)
Анальгетики; анестетики		

Алкалоїди ріжків (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Елетриптан, фентаніл	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Не рекомендується
Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), канабіноїди, метадон, суфентаніл	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Оксикодон ПО 1 мг	Оксикодон ПО: $C_{\max}$ ↑ 45 %, AUC ↑ у 2,4 раза	Застосовувати з обережністю
Оксикодон внутрішньовенно 0,1 мг/кг	Оксикодон внутрішньовенно: AUC ↑ 51 %	Застосовувати з обережністю
Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби; антимікотики для системного застосування		
Ізавуконазол	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію ізавуконазолу	Протипоказано
Бедаквілін	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію бедаквіліну	Не рекомендується
Рифабутин ПО 300 мг 1 р/д	Концентрація рифабутину ↑ (ступінь невідомий)	Не рекомендується
Кларитроміцин ПО 500 мг 2 р/д	Концентрація кларитроміцину ↑	Застосовувати з обережністю
Деламанід	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію деламаніду	Застосовувати з обережністю
Протиепілептичні		
Карбамазепін	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію карбамазепіну	Не рекомендується
Протизапальні та протиревматичні засоби		
Мелоксикам 15 мг	Мелоксикам $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Застосовувати з обережністю
Антигельмінтні, протипротозойні засоби		
Галофантрин	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію галофантрину	Протипоказано
Артеметер-люмефантрин, празиквантел	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Хінін 300 мг	Хінін $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Застосовувати з обережністю
Антигістамінні препарати для системного застосування		
Астемізол, мізоластин, терфенадин	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Ебастин 20 мг	$C_{\max}$ ебастину ↑ у 2,5 раза, AUC ↑ у 6,2 раза Карабастин $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ у 3,1 раза	Не рекомендується

Біластин, рупатидин	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Протипухлинні засоби		
Іринотекан	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію іринотекану та його активного метаболіту	Протипоказано
Венетоклакс	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію венетоклаксу	Протипоказано пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкоемією на етапі ініціації та дозування фази титрування венетоклаксу. В інших випадках не рекомендується, якщо тільки користь не переважає ризик. Необхідно звернутися до інструкції для медичного застосування
Акситиніб, босутиніб, кабазитаксел, кабозантиніб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, гласдегіб, ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, сунітиніб, темсіролімус, трабектедин, трастузумаб емтанзин, вінкаалкалоїди (наприклад, вінфлунін, вінорельбін)	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів, окрім кабазитакселу та регорафенібу. Статистично значущої зміни експозиції кабазитакселу не спостерігалось, але спостерігалася висока варіабельність результатів. Очікується, що AUC регорафенібу зменшиться (за оцінкою активної фракції)	Не рекомендується
Кобіметиніб 10 мг	$C_{\max}$ кобіметинібу $\uparrow$ у 3,2 раза, AUC $\uparrow$ у 6,7 раза	Не рекомендується
Ентректиніб	$C_{\max}$ ентректинібу $\uparrow$ 73 %, AUC $\uparrow$ у 6,0 разів	Не рекомендується
Олапариб 100 мг	$C_{\max}$ олапарибу $\uparrow$ 40 %, AUC $\uparrow$ у 2,7 раза	Не рекомендується
Талазопариб	$C_{\max}$ талазопарибу $\uparrow$ 40 %, AUC $\uparrow$ 56 %	Не рекомендується
Алітретиноїн (ПО), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалізиб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолітиніб, сонідегіб, третиноїн (ПО)	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує 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	$C_{\max}$ пемігатинібу ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Застосовувати з обережністю
Антитромботичні засоби		
Дабігатран, тикагрелор	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Не рекомендується
Цилостазол, кумарини (наприклад, варфарин)	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Противірусні препарати для системного застосування		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (з або без дасабувіру)	Ітраконазол може збільшити концентрацію паритапревіру	Протипоказано
Ельбасвір/гразопревір, тенофовіру алефенаміду фумарат (ТАФ), тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ)	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Не рекомендується
Кобіцистат, ельвітегравір (підсилений ритонавіром), глекапревір/пібрентасвір, маравірок, ритонавір, саквінавір	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Індінавір ПО 800 3 р/д	Індінавір $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Застосовувати з обережністю
Серцево-судинна система (засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; серцеві засоби; діуретики)		
Бепридил, дизопірамід, дофетилід, дронедазон, еплеренон, фінеренон, івабрадин, лерканідипін, нісолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія)	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Аліскірен 150 мг	$C_{\max}$ аліскірену ↑ приблизно у 5,8 раза, AUC ↑ у 6,5 раза	Протипоказано
Хінідин 100 мг	$C_{\max}$ хінідину ↑ приблизно у 5,8 раза, AUC ↑ у 6,5 раза	Протипоказано
Фелодипін 5 мг	$C_{\max}$ фелодипіну ↑ у 7,8 раза, AUC ↑ у 6,3 раза	Не рекомендується
Ріоцигуат, тадалафіл (легенева гіпертензія)	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, ймовірно, що він може підвищувати концентрацію цих препаратів	Не рекомендується

Босентан, дилтіазем, гуанафацин, інші дигідропіридини (наприклад, амлодипін, ісрадипін, нефідипін, німодипін), верапаміл	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Дигоксин 0,5 мг	$C_{\max}$ дигоксину ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Застосовувати з обережністю
Надолол 30 мг	$C_{\max}$ надололу ↑ у 4,7 раза, AUC ↑ у 2,2 раза	Застосовувати з обережністю
Кортикостероїди для системного застосування; лікарські засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів		
Циклесонід, сальметерол	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію сальметеролу та активного метаболіту циклесоніду	Не рекомендується
Будесонід, інгаляційно 1 мг разова доза	$C_{\max}$ будесоніду INH ↑ 65 %, AUC ↑ у 4,2 раза Концентрація будесоніду (інші препарати) ↑	Застосовувати з обережністю
Дексаметазон в/в 5 мг Дексаметазон ПО 4,5 мг	Дексаметазон в/в: $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ у 3,3 раза Дексаметазон ПО: $C_{\max}$ ↑ 69 %, AUC ↑ у 3,7 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон інгаляційно 1 мг 2 р/д	Флутиказон інгаляційний, концентрація ↑	Застосовувати з обережністю
Метилпреднізолон 16 мг	Метилпреднізолон ПО $C_{\max}$ ↑ 92 %, AUC ↑ у 3,9 раза Метилпреднізолон в/в AUC ↑ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон назальний	Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, ймовірно, що він може підвищувати концентрацію назального флутиказону	Застосовувати з обережністю
Препарати, що застосовуються при діабеті		
Репаглінід 0,25 мг	$C_{\max}$ репаглініду ↑ $C_{\max}$ 47 %, AUC ↑ 41 %	Застосовувати з обережністю
Саксагліптин	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію саксагліптину	Застосовувати з обережністю
Шлунково-кишкові лікарські засоби, що включають протидіарейні засоби, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювальні та протинудотні засоби; препарати від запорів, препарати при функціональних шлунково-кишкових розладах		
Цизаприд, налоксегол	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Домперидон 20 мг	$C_{\max}$ домперидону ↑ у 2,7 раза, AUC ↑ у 3,2 раза	Протипоказано
Апрепітант, лоперамід, нетупітант	Хоча ітраконазол не вивчався безпосередньо, ймовірно, він збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Імунодепресанти		
Сиролімус (рапаміцин)	Хоча ітраконазол не вивчався безпосередньо, ймовірно, він збільшує концентрацію сиролімусу	Не рекомендується

Воклоспорин	Хоча це безпосередньо не вивчалось, ймовірно, що ітраконазол збільшує концентрацію воклоспорину	Протипоказано
Циклоспорин, такролімус	Хоча ітраконазол не вивчався безпосередньо, ймовірно, він збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Такролімус в/в 0,03 мг/кг одноразова доза	↑ концентрація	Застосовувати з обережністю
Ліпідомодифікуючі засоби		
Ломітапід	Хоча ітраконазол не вивчався безпосередньо, ймовірно, він збільшує концентрацію ломітапіду	Протипоказано
Ловастатин 40 мг	Ловастатин $C_{\max}$ ↑ 14,5->20 разів, AUC ↑ > 14,8 - >20 разів Ловастатинова кислота ↑ $C_{\max}$ у 11,5-13 разів, AUC ↑ у 15,4-20 разів	Протипоказано
Симвастатин 40 мг	Симвастатинова кислота ↑ $C_{\max}$ у 17 разів, AUC ↑ у 19 разів	Протипоказано
Аторвастатин	Аторвастатинова кислота: $C_{\max}$ ↔ до ↑ 2,5 раза, AUC ↑ від 40 % до 3 разів	Не рекомендується
Психоаналітики; психолептики (наприклад, антипсихотики, анксиолітики та снодійні)		
Луразидон, пімозид, кветіапін, сертиндол	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Мідазолам (пероральний) 7,5 мг	$C_{\max}$ мідазоламу (перорально) ↑ у 2,5-3,4 раза, AUC ↑ від 6,6 до 10,8 раза	Протипоказано
Триазолам 0,25 мг	Триазолам $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Протипоказано
Алпразолам 0,8 мг	$C_{\max}$ алпразоламу ↔, AUC ↑ у 2,8 раза	Застосовувати з обережністю
Арипіпразол 3 мг	$C_{\max}$ арипіпразолу ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Застосовувати з обережністю
Бротизолам 0,5 мг	Бротизолам $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Буспірон 10 мг	$C_{\max}$ буспірону ↑ у 13,4 раза, AUC ↑ у 19,2 раза	Застосовувати з обережністю
Мідазолам (в/в) 7,5 мг	Мідазолам (в/в) 7,5 мг: концентрація. Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію мідазоламу після оро-мукозального застосування.	Застосовувати з обережністю
Рисперидон 2-8 мг/добу	Концентрація рисперидону та концентрація активних метаболітів ↑	Застосовувати з обережністю
Зопіклон 7,5 мг	$C_{\max}$ зопіклону ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Застосовувати з обережністю
Карипразин, галантамін, галоперидол, ребоксетин, венлафаксин	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю

Дихальна система:		
Інші препарати для дихальної системи		
Люмакафтор/івакафтор РО 200/250 мг 2 р/д	$C_{\max}$ івакафтору ↑ приблизно у 3,6 раза, AUC ↑ у 4,3 раза Лумакафтор $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\leftrightarrow$	Не рекомендується
Івакафтор	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію івакафтору	Застосовувати з обережністю
Гормональні препарати та модулятори роботи статеві системи; інші гінекологічні препарати		
Каберголін, дієногест, уліпристал	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Урологічні препарати		
Аванафіл, дапоксетин, дарифенацин	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Протипоказано
Фезотеродин	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію активних метаболітів, 5-гідроксиметил- толтеродину	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 не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію соліфенацину	Тяжкі порушення функції нирок: протипоказано. Помірна або тяжка печінкова недостатність: протипоказано. З обережністю застосовувати всім іншим пацієнтам з максимальною дозою соліфенацину 5 мг.
Варденафіл	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію варденафілу	Протипоказаний пацієнтам віком від 75 років; в інших випадках не рекомендується.
Альфузозин, силодозин, тадалафіл (еректильна дисфункція та доброякісна гіперплазія передміхурової залози), тамсулозин, толтеродин	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Не рекомендується

Дутастерид, імідафенацин, силденафіл (еректильна дисфункція)	Хоча і не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цих препаратів	Застосовувати з обережністю
Оксибутинін 5 мг	$C_{\max}$ оксибутиніну ↑ у 2 рази, AUC ↑ у 2 рази N-дезетилоксибутинін $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\leftrightarrow$ Після трансдермального введення: хоча це не вивчалось безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію оксибутиніну після трансдермального введення	Застосовувати з обережністю
Інші лікарські засоби та інші речовини		
Колхіцин	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію колхіцину	Протипоказаний пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю. Не рекомендовано іншим пацієнтам
Еліглюстат	Хоча безпосередньо не вивчався, очікується, що ітраконазол збільшує концентрацію еліглюстату	Протипоказаний пацієнтам із недостатнім метаболізмом CYP2D6. Протипоказаний пацієнтам із проміжним метаболізмом CYP2D6 або інтенсивним метаболізмом, які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6. З обережністю застосовувати пацієнтам із проміжним та екстенсивним метаболізмом CYP2D6. У пацієнтів з інтенсивним метаболізмом CYP2D6 з легким ступенем печінкової недостатності слід розглянути дозу еліглюстату 84 мг/добу.
Цинакальцет	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію цинакальцету	Застосовувати з обережністю

Препарати, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові (наприклад, рифампіцин, рифабутин та фенітоїн)

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

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

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксиітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування.

Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- противірусні: ефавіренц, невірапін;
- рослинні препарати: *hypericum perforatum* (звіробій).

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

- Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові
- Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:
- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- противірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у

плазмі крові збільшує ітраконазол») та телапревір.

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Пацієнтів, яким необхідно приймати ітраконазол одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4, слід ретельно обстежувати щодо ознак або симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

У разі застосування лікарських засобів, концентрація яких у плазмі крові підвищується під впливом ітраконазолу, можуть спостерігатися такі явища

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування лікарських засобів Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих лікарських засобів та/або їх метаболітів у плазмі крові. Ефект ітраконазолу щодо збільшення AUC інших препаратів може посилюватися до 11 разів, як це спостерігалось при одночасному застосуванні 200 мг ітраконазолу на добу та перорального мідазоламу (чутливого субстрату CYP3A4).

Протипоказане призначення ітраконазолу та лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Повний інгібуючий ефект не досягається до встановлення стаціонарного стану ітраконазолу. Для капсул ітраконазолу це може зайняти приблизно 15 днів (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Це має особливе значення при початку застосування лікарського засобу, метаболізм яких порушується ітраконазолом.

Лікарські засоби, що взаємодіють з ітраконазолом, класифікуються як протипоказані, не рекомендовані або такі, які слід застосовувати з обережністю, беручи до уваги ступінь підвищення концентрації та профіль безпеки лікарського засобу, що взаємодіє.

Взаємодія перелічених лікарських засобів досліджувалася в контексті фармакокінетичних досліджень у людини у разі застосування ітраконазолу та/або фармакокінетичних досліджень у людей з іншими сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом) та/або даних *in vitro*.

Таблиця 3

Приклади лікарських засобів, концентрація яких у плазмі крові може підвищуватися під впливом ітраконазолу, перераховані за класами лікарських засобів та з рекомендаціями щодо одночасного застосування з ітраконазолом

Клас лікарського засобу	Протипоказано	Не рекомендується	Застосовувати з обережністю
Альфа блокатори		Тамсулозин	

Анальгетики		Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін внутрішньовенно та сублінгвально, оксикодон, метадон ^c , суфентаніл
Антиаритмічні засоби	Дизопірамід, дофетилід, дронедарон, хінідин		Дигоксин
Антибактеріальні засоби	Телітроміцин, паціентам з тяжкою нирковою недостатністю або тяжкою печінковою недостатністю	Рифабутин ^a	Телітроміцин
Антикоагулянтні та антитромбоцитарні засоби	Дабігатран, тикагрелор	Апіксабан, ривароксабан	Кумарин, цилостазол
Протисудомні		Карбамазепін ^a	
Протидіабетичні засоби			Репаглінід, саксагліптин
Антигельмінтні та антипротозойні засоби	Галофантрин		Прозиквантел
Антигістамінні засоби	Мізоластин, терфенадин	Ебастин	
Засоби від мігрені	Алкалоїди ріжків, такі як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)	Елетриптан	
Антинеопластичні	Іринотекан	Акситиніб, дабрафеніб, дасатиніб, ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, сунітиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, гефітиніб, іматиніб, іксабепілон, понатиніб, триметрексат, вінка- алкалоїд
Антипсихотики, анксіолітики та снодійні	Луразидон, мідазолам для перорального застосування, пімозид, кветіапін, сертиндол, тріазолам		альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного застосування), пероспірон, рисперидон

Противірусні засоби		Симепревір	Маравірок, індинавір ^б , ритонавір ^б , саквінавір
Бета-блокатори			Надолол
Блокатори кальцієвих каналів	Бепридил, лерканідипін, нісолдипін	Фелодипін	Інші дигідропіридини, включно з верапамілом
Лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань, інші класи діючих речовин	Аліскірен, івабрадин, ранолазин	Ріоцигуат	Бозентан
Діуретичні засоби	Еплеренон		
Лікарські засоби для лікування шлунково-кишкових захворювань	Цизаприд, домперидон		Апрепітант
Імунодепресанти		Циклесонід, еверолімус, темсіролімус	Будесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (також відомий як сиролімус), такролімус
Гіполіпідемічні засоби	Ловастатин, симвастатин	Аторвастатин	
Засоби, що впливають на дихальну систему		Сальметерол	
СІЗЗС, трициклічні та інші антидепресанти			Ребоксетин
Урологічні засоби	Дарифенацин, фезотеродин, пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю від помірного до важкого ступеня; силденафіл, для лікування легеневої артеріальної гіпертензії; соліфенацин – у пацієнтів з важкою або помірною печінковою недостатністю; варденафіл – у чоловіків віком від 75 років	Толтеродин, варденафіл, для чоловіків віком від 75 років і молодше	Фезотеродин, оксибутинін, силденафіл, для лікування еректильної дисфункції, соліфенацин, тадалафіл
Інші	Колхіцин у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (пероральна лікарська форма), цинакальцет, толваптан

^a Див. також розділ «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові».

^b Див. також розділ «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».

^c Повідомлялося про *torsade de pointes*.

Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Одночасне застосування ітраконазолу з нестероїдним протизапальним засобом мелоксикамом може призвести до зниження концентрації мелоксикаму в плазмі крові. Рекомендується з обережністю застосовувати мелоксикам при одночасному застосуванні з ітраконазолом; це включає моніторинг щодо зниження ефективності мелоксикаму та коригування дози у разі необхідності.

Діти та підлітки

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

Особливості застосування.

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

Вплив на серце. Повідомлялося, що у дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

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

Препарат не слід приймати пацієнтам із наявною 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 показання, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та 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 ітраконазолу 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 повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження функції печінки. Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів 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 за участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції печінки або у тих, хто зазнав токсичного впливу на печінку при застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Фармакокінетика»), необхідний моніторинг печінкових ферментів.

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

Пацієнти літнього віку. Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули ітраконазолу не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки очікувана користь від застосування переважає потенційний ризик. Загалом, рекомендується підбирати дозу для пацієнтів літнього віку з урахуванням більшої частоти зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії.

Порушення функції нирок. Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку 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» та «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 капсул ітраконазолу може бути знижена.

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

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

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

Муковісцидоз

У пацієнтів з муковісцидозом спостерігалось коливання терапевтичного рівня ітраконазолу при постійному дозуванні перорального розчину з розрахунку 2,5 мг/кг маси тіла. Стаціонарні концентрації > 250 нг/мл досягалися приблизно у 50 % пацієнтів віком від 16 років, але не у пацієнтів віком до 16 років. Якщо пацієнт не реагує на застосування лікарського засобу, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

Розлади вуглеводного обміну. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або сахарозо-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 викликають захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами ітраконазолу.

Взаємозамінність. Не рекомендується застосовувати капсули Спорал та оральний розчин ітраконазолу як взаємозамінні препарати. Це пов'язано з тим, що експозиція препарату при застосуванні орального розчину більша, ніж при застосуванні капсул, при однаковій дозі препарату.

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 протипоказано, не рекомендовано або рекомендовано 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 становлять загрозу для життя, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося, що у дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ітраконазолу під час вагітності обмежені. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося 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 із капсулами ітраконазолу не був встановлений.

Епідеміологічні дані із впливу препарату ітраконазолу у першому триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку

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

Період годування груддю

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

Фертильність

У дослідженнях на щурах ітраконазол не впливав на фертильність самців та самок у дозах, які проявляли ознаки загальної токсичності. 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 проводилося. 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 ітраконазолу слід застосовувати перорально відразу після вживання їжі для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули ковтати цілими.

Таблиця 4

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,	100 мг 1 раз на добу	15 днів	
дерматофітія тулуба	200 мг 1 раз на добу	7 днів	
Дерматофітія стоп,	100 мг 1 раз на добу	30 днів	
дерматофітія кистей рук			
Орофарингеальний кандидоз	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
Онїхомікози (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.

Таблиця 5

Тривалість лікування системних грибкових уражень повинна коригуватися залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію

Системний мікоз

Показання для застосування	Дозування ¹	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання

Кандидоз	100-200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	
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

¹Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів із 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 ітраконазолу пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції 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 із порушеннями функції печінки

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

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

Передозування.

Ознаки та симптоми

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

Лікування

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає. Рекомендується звернутися до лікаря для отримання рекомендацій щодо лікування передозування.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

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

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

Всередині кожного класу частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути встановлено з наявних даних).

Інфекції та інвазії: нечасто – синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість*; рідко – сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; рідко – тремор, парестезія, гіпоестезія, дисгевзія.

З боку органів зору: рідко – порушення зору (у т. ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: рідко – тимчасова чи 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, ексfolіативний 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: рідко – 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 повідомлялося у процесі 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 функції 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 гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення в результатах аналізу сечі.

* Див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Безпека застосування капсул ітраконазолу досліджувалася за 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 повідомлялося, у дітей були: головний біль (3,0 %), блювання (3,0 %), біль у животі (2,4 %), діарея (2,4 %), порушення функції 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.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 або по 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу, просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.