**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# СПОРАКСОЛ

# (SPORAXOL)

***Склад:***

*діюча речовина:* ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

*допоміжні речовини:* цукор сферичний (сахароза, крохмаль кукурудзяний, вода очищена), полоксамер 188, гіпромелоза 6 сР, полоксамер 188 мікронізований, *капсула* (індигокармін (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), вода очищена, желатин).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* непрозорі тверді желатинові капсули №0 з кришкою та тілом зеленого кольору, що містять жовто-бежеві сферичні мікрогранули.

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові препарати для системного застосування. Ітраконазол.

Код АТХ J02A C02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка*

Ітраконазол – похідна речовина триазолу, яка 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.* Для поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST) граничні значення CLSI такі: чутливі ≤0,125; чутливі дозозалежні 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. Спектр включає: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*,), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *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.*

Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{max}$) після перорального застосування препарату досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій досягається впродовж 15 днів зі значеннями $C_{max}$ 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу загалом варіює від 16 до 28 годин після одноразової 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.

Фармакокінетика ітраконазолу досліджувалася за участю здорових добровольців та особливих категорій пацієнтів після прийому одноразової та багаторазових доз.

Абсорбція

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються впродовж 2-5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %.

Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при застосуванні препарату відразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, у 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо лікарський засіб Споракс застосовують із напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, із недієтичною колою). При застосуванні одноразової дози 200 мг препарату натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста $H_2$-рецепторів, абсорбція ітраконазолу є співставною з такою, що спостерігається після застосування препарату окремо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Розподіл

Більша частина ітраконазолу зв’язується з білками плазми (99,8 %), при цьому 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), що дає змогу припустити його обширний 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.

Біотрансформація

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Одним із таких метаболітів є гідрокси-ітраконазол, який має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідрокси-ітраконазолу в плазмі приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу.

Виведення

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом. Виведення вихідної лікарської речовини нирками становить менш ніж 0,03 % дози, тоді як виведення незміненої речовини з калом варіює від 3 до 18 %. Кліренс ітраконазолу знижується за вищих доз через насичуваний печінковий метаболізм.

Оскільки повторний розподіл ітраконазолу з кератинізованих тканин є незначним, виведення ітраконазолу з цих тканин пов'язане з регенерацією епідермісу. На відміну від плазми, концентрація в шкірі зберігається протягом 2-4 тижнів після припинення 4-тижневого лікування, а в кератині нігтів, де ітраконазол можна виявити вже через 1 тиждень після початку лікування, - протягом щонайменше шести місяців після закінчення 3-місячного періоду лікування.

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, Cmax 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 у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогену або токсичністю препарату):

- аспергільоз та кандидоз;

- криптококоз (у т.ч. криптококовий менінгіт): 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 призначають для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

***Протипоказання.***

Препарат протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

| | | |
|---|---|---|
| Аналгетичні, анестетики | | |
| Алкалоїди ерголіну (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин) | | |
| Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби; антимікотичні засоби для системного застосування | | |
| Ізавуконазол | | |
| Антигельмінтні та протипротозойні засоби | | |
| Галофантрин | | |
| Антигістамінні засоби для системного застосування | | |

| | | |
|---|---|---|
| Астемізол | Мізоластин | Терфенадин |
| Антинеопластичні засоби | | |
| Іринотекан | Венетоклакс (у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час початку та фази титрування доз венетоклаксу) | |
| Антитромбоцитарні засоби | | |
| Дабігатран | Тикагрелор | |
| Противірусні засоби для системного застосування | | |
| Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (зі дасабувіром або без нього) | | |
| Серцево-судинна система (засоби, що впливають 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 | Нізолдипін | |
| Шлунково-кишкові засоби, включаючи протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювальні засоби; проносні засоби; засоби, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту | | |
| Цизаприд | Домперидон | Налоксегол |
| Імуносупресанти | | |
| Воклоспорин | | |
| Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів | | |
| Ловастатин | Ломітапід | Симвастатин |
| Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні) | | |
| Луразидон | Пімозид | Сертиндол |
| Мідазолам (для перорального застосування) | Кветіапін | Тріазолам |
| Лікарські засоби, які впливають на сечовидільну систему | | |
| Аванафіл | Дарифенацин | Соліфенацин (у пацієнтів з 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 | | |

| | | |
|---|---|---|
| Колхіцин (у пацієнтів із порушеннями функції нирок та печінки) | Еліглустат (у пацієнтів із повільними метаболізаторами CYP2D6 (PM), проміжними метаболізаторами CYP2D6 (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EMs), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6) | |

Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшення концентрації цих лікарських засобів може призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярної тахіаритмії, включаючи *torsade de pointes*, аритмії з потенційним летальним наслідком. Дані лікарські засоби зазначені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

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

Не 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 використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування ітраконазолом, 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, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол зі свого боку також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну, а також інгібітором білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Ітраконазол може змінювати фармакокінетику інших субстанцій, які спільно використовують цей метаболічний шлях або шляхи транспортування білка.

Приклади препаратів, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, наведені за класами препаратів у таблиці 1. Приклади препаратів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, представлені в таблиці 2. Через кількість взаємодій потенційні зміни безпеки чи ефективності взаємодіючих препаратів не враховуються. Необхідно звернутися до інформації про призначення взаємодіючого препарату для отримання додаткової інформації.

Взаємодії, описані в таблицях 1 і 2, класифікуються як протипоказані, не рекомендовані або їх слід застосовувати з обережністю з ітраконазолом, враховуючи ступінь підвищення концентрації та профіль безпеки взаємодіючого препарату. Потенціал взаємодії перерахованих препаратів оцінювався на основі фармакокінетичних досліджень ітраконазолу та/або фармакокінетичних досліджень людини з іншими сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу) та/або даних *in vitro*:

• Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати 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. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

• Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендовано у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо ознак чи симптомів збільшення або тривалих наслідків фармакологічного ефекту ітраконазолу чи побічних реакцій та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями. Однак ступінь взаємодії може залежати від введеної дози ітраконазолу. Сильніша взаємодія може відбутися при застосуванні вищої дози або при меншому інтервалі дозування. Екстраполяцію результатів на інші сценарії дозування або різні препарати слід проводити з обережністю.

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. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Препарати, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, представлені за класами препаратів.

Таблиця 1

| Лікарські засоби (одноразова пероральна доза, якщо не зазначено інше) у межах класу | Очікуваний/потенційний вплив на рівні ітраконазолу (↑ збільшення; ↔ = без змін; ↓ зменшення) | Клінічний коментар (додаткову інформацію див. вище) |
|---|---|---|
| Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимікобактеріальні засоби | | |
| Ізоніазид | Хоча ізоніазид не вивчався безпосередньо, він, ймовірно, знижує концентрацію ітраконазолу. | 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 | Незважаючи на те, що ці препарати не вивчалися безпосередньо, вони, ймовірно, знижують концентрацію ітраконазолу. | Не рекомендовано |
| Фенітоїн перорально 300 мг 1 раз на добу | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Гідроксіітраконазол $C_{max}$ ↓ 84 %, AUC ↓ 95 % | Не рекомендовано |
| Антинеопластичні засоби | | |
| Іделалісіб | Хоча іделалісіб не досліджувався безпосередньо, він, ймовірно, підвищить концентрацію ітраконазолу. | Застосовувати з обережністю |
| Противірусні засоби для системного застосування | | |
| Омбітасвір/паритапревір/ ритонавір (з дасабувіром або без нього) | Хоча ці препарати не досліджували безпосередньо, очікується, що вони підвищують концентрацію ітраконазолу. | Протипоказано |
| Ефавіренз 600 мг | Ітраконазол $C_{max}$ ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; гідроксіітраконазол $C_{max}$ ↓ 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 досліджували безпосередньо, очікується, що ці препарати підвищують концентрацію ітраконазолу. | Застосовувати з обережністю |
| Індинавір перорально 800 мг 3 рази на добу | Концентрація ітраконазолу ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Блокатори кальцієвих каналів | | |

| | | |
|---|---|---|
| Дилтіазем | Незважаючи на те, що дилтіазем не досліджувався безпосередньо, ймовірно, він підвищує 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 протонного насосу (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 |
| Інше | | |
| Звіробій (*Hypericum perforatum*) | Хоча звіробій не досліджувався безпосередньо, він, ймовірно, знижує концентрацію ітраконазолу. | Не рекомендовано |

Таблиця 2

Препарати, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, представлені за класами препаратів

| Лікарські засоби (одноразова пероральна доза, якщо не зазначено інше) у межах класу | Очікуваний/потенційний вплив на рівні ітраконазолу (↑ збільшення; ↔ = без змін; ↓ зменшення) | Клінічний коментар (додаткову інформацію див. вище) |
|---|---|---|
| Аналгетичні; анестетики | | |
| Алкалоїди ерголіну (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин) | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Елетриптан, фентаніл | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Не рекомендовано |

| | | |
|---|---|---|
| Альфентаніл, бупренорфін (в/в і сублінгвально), канабіноїди, метадон, суфентаніл | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію ізавуконазолу. | Протипоказано |
| Бедаквілін | Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, підвищує концентрацію бедаквіліну. | Не рекомендовано |
| Рифабутин перорально 300 мг 1 раз на добу | Рифабутин, концентрація ↑ (рівень невідомий) | Не рекомендовано |
| Кларитроміцин перорально 500 мг 2 рази на добу | Кларитроміцин, концентрація ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Деламанід | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію деламініду. | Застосовувати з обережністю |
| Антиепілептичні засоби | | |
| Карбамазепін | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію карбамазепіну. | Не рекомендовано |
| Протизапальні та протиревматичні засоби | | |
| Мелоксикам 15 мг | Мелоксикам $C_{max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 % | Застосовувати з обережністю |
| Антигельмінтні; протипротозойні | | |
| Галофантрин | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію галофантину. | Протипоказано |
| Артеметр-люмефантрин, празиквантел | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію 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 безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію 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, рупатадин | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Застосовувати з обережністю |
| Антинеопластичні засоби | | |
| Іринотекан | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію іринотекану та його активного метаболіту. | Протипоказано |
| Венетоклакс | Хоча ітраконазол безпосередньо не вивчався, імовірно, ітраконазол може підвищувати концентрацію венетоклаксу. | Протипоказаний пацієнтам з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час початкової фази та титрування дози венетоклаксу. В інших випадках не рекомендується, якщо тільки користь не переважає над ризиком. Необхідно звернутись до інструкції для медичного застосування лікарського засобу венетоклакс. |
| Акситиніб, бозутиніб, кабазитаксел, кабозантиніб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, сунітиніб, темсіролімус, трабектедин, трастузумаб, емтанзин, алкалоїди барвінку (наприклад, вінфлунін, вінорельбін) | Хоча ітраконазол не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що ітраконазол 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 рази | Не рекомендовано |
| Олапариб 100 мг | Олапариб $C_{max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 раза | Не рекомендовано |
| Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалісіб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолитиніб, сонідегіб, | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 |

| | | |
|---|---|---|
| Антитромботичні засоби | | |
| Дабігатран, тікагрелор | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Апіксабан, ривароксабан, врапаксар | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Не рекомендовано |
| Цилостазол, кумарини (наприклад, варфарин) | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 |
| Елбасвір/гразопревір, симепревір, тенофовіру алафенаміду фумарат (TAF), тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Не рекомендовано |
| Кобіцистат, елвітегравір (підсилений ритонавіром), глекапревір/пібрентасвір, маравірок, ритонавір, саквінавір | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 впливають на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіотерапія; діуретики) | | |
| Бепридил, дизопірамід, дофетилид, дронедарон, еплеренон, івабрадин, лерканідипін, нізолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Не рекомендовано |
| Бозентан, дилтіазем, гуанфацин, інші дигідропіридини (наприклад, амлодипін, ізрадипін, ніфедипін, німодипін), верапаміл | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію бозентану. | 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 безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що він підвищує концентрацію сальметеролу та активного метаболіту циклесоніду. | Не рекомендовано |
| Будесонід ІНГ 1 мг підшкірно | Будесонід ІНГ $C_{max}$ ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2 раза; будесонід (інші склади) концентрація ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Дексаметазон в/в 5 мг. Дексаметазон перорально 4,5 мг | Дексаметазон в/в: $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,3 раза. Дексаметазон перорально: $C_{max}$ ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7 раза | Застосовувати з обережністю |
| Флутиказон ІНГ 1 мг 2 рази на добу | Флутиказон ІНГ концентрація ↑ | 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 безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію флутиказону, що вводиться через ніс. | Застосовувати з обережністю |
| Препарати при цукровому діабеті | | |
| Репаглінід 0,25 мг | Репаглінід $C_{max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 % | Застосовувати з обережністю |
| Саксагліптин | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію саксагліптину. | Застосовувати з обережністю |
| Шлунково-кишкові засоби, включаючи протидіарейні, кишкові протизапальні/протиінфекційні засоби; протиблювальні засоби; проносні засоби; засоби, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту | | |
| Цизаприд, налоксегол | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію апрепітанту. | Застосовувати з обережністю |
| Імунодепресанти | | |

| | | |
|---|---|---|
| Воклоспорин | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію воклоспорину. | Протипоказано |
| Сиролімус (рапаміцин) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію сиролімусу. | Не рекомендовано |
| Циклоспорин, такролімус | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію циклоспорину. | Застосовувати з обережністю |
| Такролімус в/в 0,03 мг/кг 1 раз на добу | Такролімус в/в концентрація ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів | | |
| Ломітапід | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію ломітапіду. | Протипоказано |
| Ловастатин 40 мг | Ловастатин $C_{max}$ ↑ 14,5-> 20 разів, AUC ↑ >14,8 - > 20 разів.<br>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 ↑ 40 % до 3 разів | Не рекомендовано |
| Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні) | | |
| Луразидон, пімозид, кветіапін, сертиндол | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Мідазолам (перорально) 7,5 мг | Мідазолам (перорально) $C_{max}$ ↑ 2,5 до 3,4 раза, AUC ↑ 6,6 до 10,8 раза | Протипоказано |
| Тріазолам 0,25 мг | Тріазолам $C_{max}$ ↑, AUC ↑ | Протипоказано |
| Альпразолам 0,8 мг | Альпразолам $C_{max}$ ↔, 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 | Мідазолам (в/в) 7,5 мг: концентрація ↑;<br>хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол, ймовірно, підвищить концентрацію мідазоламу після перорального застосування. | Застосовувати з обережністю |
| Рисперидон 2-8 мг/добу | Рисперидон та активний метаболіт, концентрація ↑ | Застосовувати з обережністю |
| Зопіклон 7,5 мг | Зопіклон $C_{max}$ ↑ 30 %, AUC ↑ 70 % | Застосовувати з обережністю |
| Карипразин, галантамін, галоперидол, ребоксетин, венлафаксин | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Застосовувати з обережністю |
| Дихальна система: інші продукти дихальної системи | | |
| Лумакафтор/івакафтор перорально 200/250 мг 2 рази на добу | Івакафтор $C_{max}$ ↑ 3,6 раза, AUC ↑ 4,3 раза.<br>Лумакафтор $C_{max}$ ↔, AUC ↔ | Не рекомендовано |
| Івакафтор | Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію івакафтора. | Застосовувати з обережністю |
| Статеві гормони та модулятори статевої системи; інші гінекологічні засоби | | |
| Каберголін, дієногест, уліпристал | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Застосовувати з обережністю |
| Урологічні препарати | | |
| Аванафіл, дапоксетин, дарифенацин | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Фезотеродин | Хоча не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію активних метаболітів 5-гідроксиметил-толтеродину. | Помірна або 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 безпосередньо не досліджувався, ітраконазол 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 безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію варденафілу. | Протипоказано пацієнтам старше 75 років; інакше не рекомендовано. |
| Альфузозин, силодозин, тадалафіл (еректильна дисфункція та доброякісна гіперплазія передміхурової залози), тамсулозин, толтеродин | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Не рекомендовано |
| Дутастерид, імідафенацин, силденафіл (еректильна дисфункція) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Застосовувати з обережністю |
| Оксибутинін 5 мг | Оксибутинін $C_{max}$ ↑ 2 рази, AUC ↑ 2 рази<br>N-дезетилоксибутинін $C_{max}$ ↔, AUC ↔<br>Після трансдермального введення:<br>хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що після трансдермального введення він підвищує концентрацію оксибутиніну. | Застосовувати з обережністю |
| Інші | | |
| Колхіцин | Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол може підвищувати концентрацію колхіцину | Протипоказаний пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю. Не рекомендовано іншим пацієнтам. |
| Еліглустат | Очікується, що ітраконазол підвищить концентрацію еліглустату, хоча він безпосередньо не досліджувався. | Протипоказано при повільних метаболізаторах CYP2D6 (PM).<br>Протипоказано особам із проміжними метаболізаторами (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EM), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6.<br>З обережністю застосовувати CYP2D6 IM та EM.<br>Для EM CYP2D6 з порушенням функції печінки легкого ступеня слід розглянути дозу еліглустату 84 мг/добу. |
| Цинакальцет | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цинакальцету. | Застосовувати з обережністю |

***Особливості застосування.***

*Перехресна гіперчутливість*

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

*Вплив на серце*

У ході досліджень ітраконазолу для ін'єкцій 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 препарату. Серед спонтанних повідомлень відзначалася більша частота випадків серцевої недостатності у разі застосування загальної дози 400 мг на добу, ніж у разі меншої добової дози, з чого можна припустити, що ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори, як тяжкість показання, режим дозування, 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, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю, під час лікування необхідно контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих 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 капсул ітраконазолу дуже рідко спостерігалася тяжка гепатотоксичність, включаючи гостру летальну печінкову недостатність. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають препарат. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі прояву симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і

провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікувана користь перевищує ризик ураження печінки. У такому разі необхідний моніторинг печінкових ферментів.

*Зниження кислотності шлунка*

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул погіршується. Пацієнти, які одночасно зі Спораксолом застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), повинні дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД чи тим, хто приймає $H_2$-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Спораксолу з напоями типу кола.

*Застосування дітям*

Оскільки недостатньо клінічних даних щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам дитячого віку, капсули ітраконазолу таким хворим можна призначати лише у разі, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик.

*Пацієнти літнього віку*

У зв’язку з обмеженими клінічними даними щодо застосування ітраконазолу літнім хворим, препарат слід застосовувати цій категорії пацієнтів у разі, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики. Дозування для пацієнтів літнього віку рекомендується підбирати, враховуючи підвищену частоту зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутні захворювання і лікування іншими лікарськими засобами.

*Порушення функції нирок*

Доступні дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції нирок є обмеженими. 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 можна розглядати питання щодо коригування дози.

*Втрата слуху*

Були повідомлення про тимчасову чи стійку втрату слуху у пацієнтів, які приймають ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом Спораксол, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необоротною.

*Пацієнти з імунною недостатністю*

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

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

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

*Пацієнти, хворі на СНІД*

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

*Нейропатія*

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

*Розлади вуглеводного обміну*

Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахаразо-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 Спораксол.

*Потенціал взаємодії*

Застосування ітраконазолу одночасно з певними лікарськими засобами може призвести до змін ефективності ітраконазолу та/або препаратів, що застосовуються одночасно, до ефектів, що загрожують життю, та/або до раптової смерті.

Препарати, протипоказані, не рекомендовані або рекомендовані до застосування з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведено в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

*Застосування у період вагітності або годування груддю*

*Вагітність*

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

У ході досліджень на тваринах ітраконазол не виявив репродуктивну токсичність. Вплив на людей невідомий.

Існують обмежені дані щодо застосування препарату Спораксол під час вагітності. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку, що включали вади

розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням ітраконазолу не був встановлений.

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

*Жінки репродуктивного віку*

Жінкам репродуктивного віку, які приймають капсули Споракс ол, 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 Споракс ол для матері. У разі необхідності лікування жінці слід припинити годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилися. 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.***

Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Споракс ол відразу після їди. Капсули слід ковтати цілими.

Таблиця 2

Схеми лікування дорослих для кожного показання

| Показання для застосування | Доза | Тривалість |
|---|---|---|
| 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, 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 коригують залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Таблиця 3

Системні мікози

| 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 зі 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*

Оскільки клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені, рекомендується призначати препарат цим пацієнтам лише тоді, коли очікуваний позитивний ефект переважає можливий ризик.

Спораксол не слід призначати пацієнтам літнього віку, окрім випадків, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю, слід розглянути питання про коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати препарат таким пацієнтам.

*Діти*

Оскільки клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу дітям обмежені, Спораксол не слід призначати дітям, окрім випадків, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

***Передозування.***

*Симптоми.* Прояви передозування були подібні до побічних реакцій, що спостерігалися при застосуванні препарату у рекомендованих дозах (див. розділ «Побічні реакції»).

*Лікування.* У разі випадкового передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не виводиться з організму шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

***Побічні реакції.***

Найбільш частими побічними реакціями при лікуванні капсулами ітраконазолу під час клінічних досліджень та/або повідомленими спонтанно були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були тяжкі алергічні реакції, серцева недостатність/ застійна серцева недостатність/ набряк легенів, панкреатит, серйозна гепатотоксичність (включаючи деякі випадки летальної гострої печінкової недостатності) та тяжкі шкірні реакції. Додаткову інформацію про інші серйозні ефекти див. у розділі «Особливості застосування».

Небажані реакції згруповано за системами органів та за частотою. У кожній групі за частотою небажані реакції представлено у порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто ( ≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (˂ 1/10 000).

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

*З боку лімфатичної системи та крові:* 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 – парестезія, гіпоестезія, дисгевзія, тремор.

*З боку органів зору:* рідко – порушення зору, включаючи помутніння зору та диплопію.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* рідко – тиніт, тимчасова чи стійка втрата слуху*.

*З боку серця:* рідко – застійна серцева недостатність*.

*З боку дихальної системи:* рідко – диспное.

*З боку травної системи:* часто – біль у животі, нудота; нечасто – блювання, диспепсія, діарея, запор, здуття живота; рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – порушення функції печінки; рідко – тяжка гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки летальної гострої печінкової недостатності)*, гіпербілірубінемія.

*З боку шкіри та її похідних:* нечасто – кропив’янка, висипання, свербіж; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, світлочутливість, алопеція.

*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 – збільшення рівня креатинфосфокінази крові.

*Див. розділ «Особливості застосування».

Нижче зазначено побічні реакції, асоційовані з ітраконазолом, про які додатково повідомляли під час клінічних досліджень ітраконазолу у формі розчину орального та/або розчину для внутрішньовенного застосування.

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

*З боку імунної системи:* анафілактоїдні реакції.

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

*З боку психіки:* сплутаність свідомості.

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

*З боку серця:* серцева недостатність, лівошлуночкова недостатність, тахікардія.

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

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові розлади.

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

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* еритематозні висипання, гіпергідроз.

*З боку опорно-рухового апарату:* міалгія, артралгія.

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

*Загальні розлади та розлади у місці застосування:* генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудях, пірексія, біль, втома, озноб.

*З боку лабораторних показників:* підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня лактат-дегідрогенази крові, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення від норми показників аналізу сечі.

*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.*** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 5 капсул у стрипі, по 2 стрипи в картонній пачці. По 6 капсул у стрипі, по 5

стрипів у картонній пачці. По 6 капсул у стрипі, по 1 стрипу в картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Лабораторіос Ліконса, С.А., Іспанія/Laboratorios Liconsa, S.A., Spain.

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

Проспект Міралькампо, 7, Полігоно Індустріаль Міралькампо, Асукека-де-Енарес, 19200, Гвадалахара /Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara.

**Заявник.**

ЗАТ «Фармліга» / UAB “Farmlyga”.

**Місцезнаходження заявника.**

вул. Антакальньо, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.