ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУНІТ®

(FUNIT)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000;

нейтральні мікропелети: цукор сферичний, крохмаль кукурудзяний;

желатинова капсула: азорубін (Е 122), патентований синій V (Е 131), титану діоксид (Е 171), карамель (Е 150), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою рожевого кольору та корпусом коричневого кольору, що містять сферичні мікропелети від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу.

Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол - похідне триазолу, має широкий спектр дії.

Ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу, граничні значення встановлені лише для *Candida spp*. Для поверхневих

мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI наступні: чутливі ≤ 0,125; чутливі дозозалежні 0,25-0,5 та резистентні ≥ 1 мкг/мл. Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибів.

Ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum*), дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis, C. Parapsilosis* та *C. krusei, Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp*, *Trichosporon spp., Geotrichum spp.,*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis, Pseudallescheria boydii, Penicillium marneffei* та інші різновиди дріжджів та 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. Механізми, що вже описані, включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14α-деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14α-деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме – видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомлялося про ітраконазол-резистентні штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

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

Абсорбція

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові

концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються впродовж 2-5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при застосуванні препарату відразу після вживання висококалорійної їжі. Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунку, пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули Фуніт® застосовують з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул Фуніт® натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2-рецепторів, абсорбція ітраконазолу є співставною до такої, що спостерігається після застосування капсул Фуніт® окремо.

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

Розподіл

Більша частина ітраконазолу зв’язується з білками плазми крові (99,8 %), у чому альбумін є головним зв’язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв’язаної речовини. Уявний об’єм розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його 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 крові. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо у шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрації у спинно-мозковій рідині значно нижчі, 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. Одним із таких метаболітів є гідроксиітраконазол, який має порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксіітраконазолу у плазмі крові 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 впродовж 1 тижня після застосування дози розчину орального. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідрокси-ітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % від дози. Виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %.

Особливі категорії пацієнтів

Печінкова недостатність.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсули 100 мг) було проведено серед 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Не спостерігалося клінічно значущої різниці AUC∞ між цими двома групами. У пацієнтів із цирозом спостерігалося клінічно значуще зменшення середньої C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37±17 проти 16±5 годин).

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу у пацієнтів, хворих на цироз.

Ниркова недостатність.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушеннями функцій нирок обмежені.

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

Діти.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;

- висівкоподібний лишай;

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

- орофарингеальний кандидоз;

- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;

- гістоплазмоз;

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

- аспергільоз та кандидоз;

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

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

Фуніт® також може призначатися для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

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

Протипоказане одночасне застосування лікарського засобу Фуніт® 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 лімфолейкемією під час фази початку та титрування дози венетоклаксу)	
Антитромбоцитарні засоби		
Дабігатран	Тикагрелор	
Противірусні засоби для системного застосування		
Омбітасвір/паритапревір/ ритонавір (зі дасабувіром або без нього)		
Серцево-судинна система (засоби, що 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	Нізольдипін	
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
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)	

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які

метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу 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.

Таблиця 1

Препарати, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, 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)
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 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 досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію венетоклаксу.	Протипоказано пацієнтам з хронічною лімфолейкемією під час фази початку та титрування дози венетоклаксу. В іншому випадку не рекомендується, якщо переваги не переважають ризики. Зверніться до інформації про призначення венетоклаксу.
Акситиніб, бозутиніб, кабазитаксел, кабозантиніб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, гласдегіб, 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 раза	Не рекомендовано
Олапариб 100 мг	Олапариб C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 раза	Не рекомендовано
Талазопаріб	Талазопаріб C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Не рекомендовано
Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалісіб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолитиніб, сонідегіб, третіноїн (перорально)	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
Премігатініб	Премігатініб 250 мг C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Застосовувати з обережністю
Антитромботичні засоби		

Дабігатран, тікагрелор	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів.	Протипоказано
Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	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, фінеренон, 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		
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. 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 ↑; 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. 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. Ниркова або печінкова недостатність легкого ступеня: слід уникати одночасного застосування. 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. Помірна або тяжка печінкова недостатність: протипоказано. 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 N-дезетилоксибутинін C_{max} ↔, AUC ↔ Після трансдермального введення: 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). Протипоказано особам із проміжними метаболізаторами (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EM), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6. З обережністю застосовувати CYP2D6 IM та EM. 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 Фуніт® пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце.

У дослідженнях препарату ітраконазолу для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалося транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалося перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з’ясована.

Відомо, що ітраконазол проявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов’язаної із застосуванням капсул ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж серед повідомлень з меншою добовою дозою, отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам з наявною застійною серцевою недостатністю або в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як важкість 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, такі як обструктивні ураження 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 Фуніт® 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 Фуніт® дуже рідко зустрічалися випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігалися протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Фуніт®. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, підвищеної втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. При наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів 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 розпочинати тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки у пацієнтів із активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів. (див. розділ «Фармакокінетика»).

Зниження кислотності шлунку.

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

Педіатричне населення

Безпека та ефективність застосування капсул Фуніт® дітям віком до 18 років не встановлені (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дані щодо застосування капсул Фуніт® пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Фуніт® не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик. Загалом рекомендується враховувати підбір дози для пацієнтів літнього віку, відображаючи більшу частоту зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань чи інших лікарських засобів.

Порушення функції нирок.

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням 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 чи стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом Фуніт®, 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 Фуніт® може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю.

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

Пацієнти, хворі на СНІД.

У пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або 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 Фуніт®, слід припинити лікування.

Кістозний фіброз

У пацієнтів з кістозним фіброзом спостерігали варіабельність терапевтичного рівня ітраконазолу в плазмі крові при пероральному застосуванні в дозі 2,5 мг/кг двічі на добу, Концентрації в рівноважному стані > 250 нг/мл були досягнуті приблизно у 50 % пацієнтів віком від 16 років, але в жодного з пацієнтів віком до 16 років. Якщо пацієнт не має клінічної реакції на капсули Фуніт®, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

Розлади вуглеводного обміну.

Пацієнтам з рідкісними спадковими хворобами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або сахаразо-ізомальтазною недостатністю не застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність.

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

Взаємозамінність

Не рекомендується взаємно замінювати ітраконазол капсули та розчин оральний. Це пов’язано з тим, що при прийомі однієї і тієї ж дози препарату експозиція препарату більша при прийомі розчину для перорального застосування, ніж при застосуванні капсул.

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 розділах «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування препарату Фуніт® у період вагітності обмежені. Упродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку. Ці випадки включали вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із капсулами Фуніт® не був встановлений.

Епідеміологічні дані із впливу препарату Фуніт® у I триместрі вагітності (переважно у пацієнток, 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 Фуніт®, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

Період годування груддю

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

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

Схеми лікування дорослих для кожного показання наступні:

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 у пацієнтів 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 слід коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Системні мікози

Показання для застосування	Дозування	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.

[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 у необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

Застосування лікарського засобу Фуніт® пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій 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 функцій печінки.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу у пацієнтів із цирозом печінки дещо подовжений. Біодоступність при пероральному застосуванні у пацієнтів із цирозом дещо зменшена. Слід розглянути питання про коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Застосування лікарського засобу Фуніт® дітям не рекомендується.

Передозування.

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

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

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

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

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (˂ 1/10 000), невідомо (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 – 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:

невідомо – застійна серцева недостатність*.

З боку дихальної системи:

рідко – диспное.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, нудота;

нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм;

рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – порушення функцій печінки;

рідко – тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – кропив’янка, висипання, свербіж;

рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

З боку сечовидільної системи:

рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – розлади менструального циклу;

невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні розлади:

нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження:

рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

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

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

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

З боку психіки: сплутаність свідомості.

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

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

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

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

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

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

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

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

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогінази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення в результатах 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 функцій печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив’янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій є схожим з таким у дорослих, проте частота їх виникнення є вищою у дітей.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 капсули у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

По 5 капсул у блістері. По 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

По 15 капсул у блістері. По 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акяакоджа, № 299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.