

## **Состав**

*действующее вещество:* итраконазол;

1 капсула содержит итраконазола 100 мг;

*вспомогательные вещества:* сахар сферический (сахароза, крахмал кукурузный, вода очищенная), поллоксамер 188, гипромеллоза 6 сР, поллоксамер 188 микронизированный, капсула (индиго (Е 132), хинолин желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), вода очищенная желатин).

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 с крышкой и телом зеленого цвета, содержат желто-бежевые сферические микрогранулы.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые препараты для системного применения. Итраконазол. Код АТХ J02A C02.

## **Фармакодинамика**

*Итраконазол* - производное вещества триазола, которое имеет широкий спектр действия. Исследования *in vitro* показали, что итраконазол угнетает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является важным компонентом клеточной мембраны грибка, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

Относительно итраконазола предельные значения были установлены только для *Candida spp.* Для поверхностных микотичных инфекций (CLSI M27-A2, предельные значения не были установлены по методологии EUCAST) предельные значения CLSI такие: чувствительные  $\leq 0,125$ ; чувствительны дозозависимы 0,25-0,5 и резистентные  $\geq 1$  мкг / мл. Предельные значения не были установлены для мицелиальных грибов.

Исследования *in vitro* показали, что итраконазол подавляет рост широкого спектра грибов, патогенных для человека, в концентрациях обычно  $\leq 1$  мкг / мл. Спектр включает: дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжи (*Candida spp.*, Включая *C. albicans*, *C.*

*glabrata* и *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp. ), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffe* и другие разновидности дрожжей и грибов.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* целом наименее чувствительными видами *Candida*, а некоторые изоляты демонстрируют резистентность к итраконазолу in vitro.

Главными типами грибов, что не подавляются итраконазолом, является зигомицеты (*Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., И *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans* и *Scopulariopsis* spp.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетика итраконазола исследовалась с участием здоровых добровольцев и особых категорий пациентов после приема однократной и многократных доз.

### *Абсорбция*

Итраконазол быстро всасывается после приема внутрь. Максимальные плазменные концентрации после приема внутрь достигается в течение 2-5 часов. Абсолютная биодоступность итраконазола составляет 55%. Максимальная биодоступность при приеме внутрь наблюдается при употреблении сразу после приема препарата высококалорийной пищи.

### *Распределение*

Большая часть итраконазола связывается с белками плазмы (99,8%), при этом альбумин является главным связующим компонентом (99,6% для гидроксиметаболита). Также он обладает высокой аффинностью к жирам. Лишь 0,2% итраконазола в крови остается в виде несвязанной вещества. Объем распределения итраконазола довольно значительный (> 700 л), что позволяет предположить его обширный распределение в тканях: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах были в 2-3 раза выше концентрации в плазме. Накопление итраконазола в кератиновых тканях, особенно в коже, в 4 раза превышало такое в плазме крови.

### *Метаболизм*

Итраконазол в значительной мере расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является

гидроксид-итраконазол, который имеет сравнимую с итраконазолом противогрибковым действием *in vitro*. Концентрации гидроксид-итраконазола в плазме примерно в 2 раза выше, чем концентрации итраконазола.

Согласно исследованиям *in vitro*, CYP3A4 - главный фермент, вовлеченный в процесс метаболизма итраконазола.

### *Выведение*

Примерно 35% итраконазола выводится в виде неактивных метаболитов и около 54% - с калом. Вывод исходного лекарственного вещества почками составляет менее 0,03% дозы, тогда как выведение неизмененного вещества с калом варьирует от 3 до 18%. Клиренс итраконазола снижается при более высоких дозах через насыщаемый печеночный метаболизм.

### *Линейность / нелинейность*

Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол кумулируется в плазме в случае многократного применения. Равновесные концентрации достигаются в течение 15 дней, значение  $C_{max}$  и AUC в 4-7 раз выше, чем после однократного применения. Период полувыведения составляет 40 часов после повторяющихся доз.

### *Особые категории пациентов*

Печеночная недостаточность: фармакокинетические исследования с применением однократной дозы 100 мг итраконазола (1 капсулы по 100 мг) было проведено с участием 6 здоровых и 12 больных циррозом пациентов. Не наблюдалось клинически значимых различий по  $AUC_{\infty}$  между этими двумя группами. У пациентов с циррозом наблюдалось клинически значимое уменьшение средней  $C_{max}$  (47%) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола ( $37 \pm 17$  против  $16 \pm 5$ :00).

Нет доступных данных относительно длительного применения итраконазола пациентам с циррозом печени.

*Почечная недостаточность:* доступные ограниченные данные по применению перорального итраконазола у пациентов с нарушением функции почек. Следует соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов.

### **Показания**

- Вульвовагинальный кандидоз
- отрубевидный лишай;

- дерматомикозы, вызванные чувствительными к итраконазола возбудителями (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), например дерматофития стоп, паховой дерматомикоз, дерматофития туловища, дерматофития кистей рук;
- орофарингеальный кандидоз
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и / или дрожжами;
- гистоплазмоз;
- системные микозы (в случаях, когда противогрибковое терапии первой линии не может быть применена, или в случае неэффективности лечения другими противогрибковыми препаратами, что может быть обусловлено имеющейся патологией, нечувствительностью патогена или токсичностью препарата)
- аспергиллез и кандидоз
- криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит): лечение иммуноослабленных пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы;
- поддерживающая терапия у пациентов со СПИДом с целью предотвращения рецидива имеющейся грибковой инфекции.
- Итраконазол также назначают для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия недостаточна.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Противопоказано одновременное применение итраконазола и субстратов CYP3A4. Одновременное применение может вызвать повышение концентрации этих лекарственных средств в плазме крови, что может привести к усилению или пролонгации терапевтических и побочных реакций и состояний, которые могут потенциально угрожать жизни. Например, увеличены концентрации этих лекарственных средств могут привести к увеличению интервала QT и вентрикулярных тахикардий, включая случаи трепетания мерцания желудочков, аритмии с потенциальным летальным исходом. Данные лекарственные средства перечислены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».
- Применение пациентам с желудочковой дисфункцией, такой как застойная сердечная недостаточность, или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни (см. Раздел «Особенности применения»).

- Не следует применять препарат во время беременности, за исключением лечения состояний, угрожающих жизни беременной (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Женщинам репродуктивного возраста, принимающих капсулы итраконазола, следует применять надежные средства контрацепции на протяжении всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Итраконазол в основном метаболизируется цитохромом CYP3A4.* Другие препараты, которые метаболизируются этим путем или модифицируют активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Так же и итраконазол может влиять на фармакокинетику других субстанций. Итраконазол является мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина. При одновременном применении с другими лекарственными средствами следует также руководствоваться инструкциями по применению этих лекарственных средств по информации о путях метаболизма и возможной необходимости коррекции доз.

*Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови*

Лекарственные средства, снижающие кислотность желудка (препараты, которые нейтрализуют кислоту, такие как гидроксид алюминия, или супрессоры выделение кислоты, такие как антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонной помпы), влияют на абсорбцию итраконазола из капсул. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении нижеуказанных лекарственных средств и капсул итраконазола:

- при одновременном применении итраконазола и лекарственных средств, снижающих кислотность, капсулы итраконазола следует применять с напитками с повышенной кислотностью, такими как недиетических цепи;
- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например гидроксид алюминия), следует применять не менее чем за 1 час до или через 2 часа после применения капсул итраконазола;
- следует контролировать уровень противогрибковой активности и в случае необходимости увеличивать дозу итраконазола.

Одновременное применение итраконазола с мощными индукторами фермента CYP3A4 приводит к снижению биодоступности итраконазола и гидрокси-итраконазола, следствием чего является значительное уменьшение

эффективности лечения.

*Например:*

антибактериальные: изониазид, рифабутин (см. также ниже «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), рифампицин;

противосудорожные: карбамазепин (см. также ниже «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), фенobarбитал, фенитоин;

противовирусные: эфавиренз, невирапин.

Одновременное применение мощных индукторов фермента CYP3A4 с итраконазолом не рекомендуется. Не следует начинать применение вышеупомянутых лекарств во время лечения итраконазолом, за исключением тех случаев, когда возможная польза значительно превышает потенциальный риск. Следует тщательно контролировать уровень противогрибковой активности и увеличить при необходимости дозу итраконазола.

*Лекарственные средства, которые увеличивают концентрацию итраконазола в плазме крови*

Мощные ингибиторы фермента CYP3A4 могут увеличить биодоступность итраконазола.

*Например:*

антибактериальные: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин;

противовирусные: усиленный ритонавиром дарунавир, усиленный ритонавиром фосампренавир, индинавир (см. также ниже «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), ритонавир (см. также ниже «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»).

Эти лекарственные средства следует принимать с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать относительно признаков увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и при необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

*Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол*

Итраконазол и его основной метаболит гидроксид-итраконазол могут подавлять метаболизм препаратов, метаболизирующихся ферментом CYP3A4 и транспортировки лекарств Р-гликопротеин, что может привести к увеличению концентрации этих лекарств и / или их метаболитов в плазме. Такое повышение плазменных концентраций может привести к усилению или удлинению терапевтического эффекта и возникновения побочных реакций.

Противопоказано назначение итраконазола и лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3A4 и удлиняют интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахикардий, включая трепетание мерцания с летальным исходом.

После прекращения лечения итраконазол не обнаруживается в плазме крови в течение периода от 7 до 14 дней, в зависимости от дозы и продолжительности лечения. У пациентов с циррозом печени или у больных, одновременно принимающих ингибиторы фермента CYP3A4, отмена препарата должна быть постепенной. Особенно это касается лекарственных средств, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Лекарственные средства, взаимодействующие с итраконазолом, классифицированные как «противопоказаны», «не рекомендованы» и «применение с осторожностью».

*Противопоказано:* ни в коем случае не применять одновременно с итраконазолом и до двух недель после прекращения лечения итраконазолом.

*Не рекомендуется:* применение этих лекарственных средств одновременно и в течение 2 недель после прекращения лечения итраконазолом следует избегать, кроме случаев, когда польза от лечения превышает возможный риск возникновения побочных реакций. Если одновременного применения нельзя избежать, то таких пациентов следует тщательно обследовать относительно появления признаков увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать уровень концентрации итраконазола в плазме крови.

*Применять с осторожностью:* тщательный мониторинг рекомендуется в случае одновременного применения с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать относительно признаков увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и в случае необходимости уменьшать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Примеры лекарственных средств, концентрация которых увеличивается при одновременном приеме с итраконазолом, приведены в таблице 1 с соответствующими рекомендациями по применению.

Таблица 1

| <b>Класс лекарственных средств</b>    | <b>Противопоказано</b>                       | <b>Не рекомендовано</b>   | <b>Применять с осторожностью</b>                             |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Альфа-блокаторы                       |                                              | тамсулозин                |                                                              |
| Анальгетики                           | левацетилметадол (левометадол), метадон      | фентанил                  | альфентанил (для внутривенного и сублингвального применения) |
| Антиаритмические                      | дизопирамид, дофетилида, дронедазон, хинидин |                           | дигоксин                                                     |
| Антибактериальные                     |                                              | рифампицин <sup>a</sup>   |                                                              |
| Антикоагулянты и антитромбоцитарные   |                                              | ривароксабан              | кумарины, дабигатран                                         |
| Противосудорожные                     |                                              | карбамазепин <sup>a</sup> |                                                              |
| Противодиабетические                  |                                              |                           | репаглинид                                                   |
| Антигельминтные и противопаразитарные | галофантрин                                  |                           | празиквантел                                                 |
| Антигистаминные                       | астемизол, мизоластин, терфенадин            |                           | эбастин                                                      |



|                                                                   |                                                                                                                                    |                                       |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Против мигрени</i>                                             | алкалоиды спорыньи, а именно:<br>дигидроэрготамин,<br>эргометрин (эргоновин),<br>эрготамин,<br>метилэргометрин<br>(метилергоновин) |                                       | элетриптан                                                                               |
| <i>антинеопластические</i>                                        | иринотекан                                                                                                                         | дасатиниб, нилотиниб,<br>трабектедина | бортезомиб,<br>доцетаксел,<br>иксабепилол,<br>триметрексол,<br>барвинка                  |
| Антипсихотические,<br>анксиолитические и<br>снотворное-седативные | луразидон, мидазолам<br>(для перорального<br>применения), пимозид,<br>сертиндол, триаололам                                        |                                       | алпразолам,<br>бротизолам,<br>галоперидол,<br>внутривенные<br>пероспироны,<br>рамелтеон, |
| <i>Противовирусные</i>                                            |                                                                                                                                    |                                       | маравирок,<br>ритонавир <sup>b</sup>                                                     |
| <i>Бета-блокаторы</i>                                             |                                                                                                                                    |                                       | надолол                                                                                  |
| <i>Блокаторы кальцевых<br/>каналов</i>                            | бепридил, фелодипин,<br>лерканидипин,<br>нисолдипин                                                                                |                                       | другие дигидрохлориды,<br>включая верапамил                                              |
| <i>Средства, влияющие на<br/>сердечно-сосудистую<br/>систему</i>  | ивабрадин, ранолазин                                                                                                               | алискирен                             |                                                                                          |
| <i>Диуретики</i>                                                  | эплеренон                                                                                                                          |                                       |                                                                                          |

|                                                                                    |                                                          |             |                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт                                     | цизаприд                                                 |             | апрепитант                                                                                   |
| иммуносупрессоры                                                                   |                                                          | эверолимус  | будесонид,<br>циклоспори<br>флутиказон<br>метилпредн<br>рапамицин<br>сиролимус)<br>темсироли |
| Средства, регулирующие уровень липидов                                             | ловастатин, симвастатин                                  |             | аторвастати                                                                                  |
| Средства, влияющие на дыхательную систему                                          |                                                          | сальметерол |                                                                                              |
| Селективные ингибиторы захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты |                                                          |             | ребоксетин                                                                                   |
| Средства, влияющие на мочевыводящую систему                                        |                                                          | варденафил  | фезотероди<br>силденафил<br>тадалафил,                                                       |
| Другие                                                                             | Колхицин -пациенты с нарушением функции почек или печени | колхицин    | алитретино<br>перорально<br>цинакальце<br>толваптан                                          |

<sup>a</sup> См. «Лекарственные средства, снижающие концентрацию итраконазола в плазме крови».

<sup>b</sup> См. «Лекарственные средства, которые повышают концентрацию итраконазола в плазме крови».

## *Лекарственные средства, концентрация которых снижает итраконазол*

Одновременное применение итраконазола с НПВП мелоксикамом снижает концентрацию последнего. Мелоксикам следует применять с осторожностью одновременно с итраконазолом и контролировать терапевтическое или побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

## *Дети*

Исследования по лекарственному взаимодействию проводились только с участием взрослых добровольцев.

## **Особенности применения**

### *Перекрестная гиперчувствительность*

Нет данных о перекрестной чувствительности между итраконазолом и другими азоловыми противогрибковыми средствами. Следует соблюдать осторожность при назначении капсул пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

### *Влияние на сердце*

В ходе исследований итраконазола для инъекций с участием здоровых добровольцев наблюдалось транзиторное асимптоматическое уменьшение фракции выброса левого желудочка; оно восстанавливалось перед последующей инфузией. Клиническая значимость этих данных для пероральных форм не выяснена.

Известно, что итраконазол оказывает отрицательный инотропный эффект, сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с применением препарата. Среди спонтанных сообщений отмечалась большая частота случаев сердечной недостаточности при применении общей дозы 400 мг в сутки, чем в случае меньшей суточной дозы, из чего можно предположить, что риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе, за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения польза / риск следует учитывать такие факторы, как тяжесть показания, режим дозирования, длительность лечения (общая суточная доза) и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности.

Эти факторы риска включают наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; тяжелые заболевания легких, такие как обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов следует проинформировать о симптомах застойной сердечной недостаточности, лечение следует проводить с осторожностью, во время лечения необходимо контролировать симптомы застойной сердечной недостаточности. При появлении этих симптомов во время курса лечения применение препарата необходимо прекратить.

Блокаторы кальциевых каналов могут иметь отрицательный инотропный эффект, который может усиливать этот же эффект итраконазола. Также итраконазол может подавлять метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за увеличения риска возникновения застойной сердечной недостаточности (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Влияние на печень*

При применении капсул итраконазола очень редко наблюдалась тяжелая гепатотоксичность, включая острую летальную печеночную недостаточность. В основном эти случаи наблюдались у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, которые лечились по системным показаниям, имели другие серьезные заболевания и / или принимали другие гепатотоксические препараты. У некоторых пациентов не было очевидных факторов риска заболеваний печени. Некоторые из этих случаев наблюдались на протяжении первого месяца лечения, в том числе первой недели. Поэтому желательно проводить мониторинг функции печени у пациентов, принимающих препарат.

Пациентов следует предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае проявления симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, утомляемости, боли в животе или потемнение мочи. При наличии этих симптомов необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, активным заболеванием печени или с проявлениями гепатотоксичности результате применения других препаратов лечение начинают только при условии, что ожидаемая польза превышает риск поражения печени. В таком случае необходим мониторинг печеночных ферментов.

#### *Снижение кислотности желудка*

При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола из капсул ухудшается. Пациенты, одновременно с Спораксом применяют препараты для снижения кислотности (такие как гидроксид алюминия), должны придерживаться менее 2-часового перерыва между приемами этих лекарственных средств. Пациентам с ахлоргидрией, например больным СПИДом или тем, кто принимает H<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы, рекомендуется принимать капсулы Спораксу с напитками типа кола.

#### *Применение детям.*

Поскольку недостаточно клинических данных по применению капсул итраконазола пациентам детского возраста, капсулы итраконазола таким больным можно назначать только в случае, когда польза значительно превышает потенциальный риск.

#### *Пациенты пожилого возраста*

В связи с ограниченными клиническими данными по применению итраконазола пожилым больным препарат следует применять этой категории пациентов в случае, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальные риски. Дозирование для пациентов пожилого возраста рекомендуется подбирать, учитывая повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания и лечения другими лекарственными средствами.

#### *Нарушение функции почек*

Доступные данные по применению внутрь итраконазола пациентам с нарушением функции почек ограничены. Следует быть осторожными

при применении этой категории пациентов. Биодоступность итраконазола при пероральном применении у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена. В этом случае можно рассматривать вопрос о коррекции дозы.

#### *Потеря слуха*

Были сообщения о временной или стойкой утрате слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного применения с хинидином, который противопоказан (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом Спораксол, однако у некоторых пациентов потеря слуха является необратимой.

### *Пациенты с иммунной недостаточностью*

У некоторых пациентов с иммунной недостаточностью (например, пациенты с нейтропенией, СПИДом или трансплантированными органами) пероральная биодоступность Спораксол может быть снижена.

### *Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающие жизни*

Через фармакокинетические свойства (см. Раздел «Фармакокинетика») капсулы Спораксол не рекомендуется применять для первичной терапии неотложных состояний, вызванных системными грибковыми инфекциями.

### *Пациенты, больные СПИДом*

Для пациентов, больных СПИДом, которые лечили системную грибковую инфекцию, такую как споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз или криптококкоз (менингеальный или неменингеальный), и в которых существует угроза рецидива, врач должен оценить необходимость поддерживающего лечения.

### *Нейропатия*

При возникновении нейропатии, связанной с применением капсул Спораксол, следует прекратить.

### *Расстройства углеводного обмена*

Пациенты с редкими наследственными состояниями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахароз-изомальтазной недостаточностью не должны применять этот препарат.

### *Перекрестная резистентность*

Если при заболевании системный кандидоз есть подозрение на то, что виды грибов *Candida*, вызывающие заболевания, резистентные к флуконазолу, нельзя утверждать, что они будут чувствительными к итраконазолу. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения капсулами Спораксол.

### *Потенциал взаимодействия*

Применение итраконазола одновременно с определенными лекарственными средствами может привести к изменениям эффективности итраконазола и / или препаратов, которые применяются одновременно, к эффектам, которые угрожают жизни и / или внезапной смерти.

Препараты противопоказаны, не рекомендованы или рекомендованы к применению с осторожностью одновременно с итраконазолом, приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследование влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводились. Следует помнить о возможности возникновения побочных реакций, как головокружение, расстройства зрения и потеря слуха (см. Раздел «Побочные реакции»), что может привести к негативным последствиям во время управления автотранспортом и работы с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Спораксол не следует назначать беременным, кроме случаев системных лейкозов, которые угрожают жизни, когда потенциальная польза для беременной превышает риск отрицательного влияния на плод (см. Раздел «Противопоказания»).

В ходе исследований на животных итраконазол обнаружил репродуктивную токсичность.

*Существуют ограниченные данные по применению препарата Спораксол во время беременности.* В течение постмаркетингового периода сообщалось о случаях аномалий развития, включали пороки развития скелета, мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также хромосомные аномалии и множественные пороки развития. Причинно-следственная связь с применением итраконазола не установлена.

Эпидемиологические данные о влиянии итраконазола в первом триместре беременности (преимущественно у пациенток, получавших его для кратковременного лечения вульвовагинального кандидоза) не выявили увеличенного риска пороков развития по сравнению с таковым у женщин, которые не применяли препараты с тератогенным эффектом.

#### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщинам репродуктивного возраста, принимающих капсулы Спораксол, следует применять надежные средства контрацепции на протяжении всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.

*Период кормления грудью*

Очень незначительные количества итраконазола выделяются в грудное молоко. Поэтому в период кормления грудью необходимо сопоставить возможный риск для ребенка с ожидаемой пользой от лечения Спораксол для матери. В случае необходимости лечения женщине следует прекратить кормление грудью.

**Способ применения и дозы**

Применяют внутрь. Для оптимальной абсорбции препарата необходимо применять капсулы Спораксол сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

Таблица 2

Схемы лечения взрослых для каждого показания

| Показания                                                                                                                             | Доза                  | Продолжи |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
| Вульвовагінальний кандидоз                                                                                                            | 200 мг 2 раза в сутки | 1 день   |
| отрубевидный лишай                                                                                                                    | 200 мг 1 раз в сутки  | 7 дней   |
| Паховый дерматомикоз, дерматофития туловища                                                                                           | 100 мг 1 раз в сутки  | 15 дней  |
|                                                                                                                                       | 200 мг 1 раз в сутки  | 7 дней   |
| Дерматофития стоп, дерматофития кистей рук                                                                                            | 100 мг 1 раз в сутки  | 30 дней  |
| орофарингеальном кандидозе                                                                                                            | 100 мг 1 раз в сутки  | 15 дней  |
| Следует увеличить дозу до 200 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней пациентам с нейтропенией из-за нарушения абсорбции у этих пациентов. |                       |          |



|                                                                                                            |                      |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|
| Онихомикозы (поражение ногтевых пластинок на пальцах ног как с поражением ногтей на руках, так и без него) | 200 мг 1 раз в сутки | 3 месяца |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|

Оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 1-4 недели лечения инфекций кожи, вульвовагинальных и орофарингеальном кандидозе и через 6-9 месяцев после завершения лечения инфекции ногтевых пластинок. Это связано с тем, что выведение итраконазола из тканей кожи, ногтей и слизистых оболочек происходит медленнее, чем из крови.

Продолжительность лечения системных грибковых поражений корректируют в зависимости от микологического и клинического ответа на терапию.

Таблица 3

Системные микозы

| Показания                              | Доза <sup>1</sup>                                | Примечание                                                                                       |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аспергиллез                            | 200 мг 1 раз в сутки                             | Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания |
| Кандидоз                               | 100–200 мг 1 раз в сутки                         | Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания |
| Криптококкоз (без признаков менингита) | 200 мг 1 раз в сутки                             |                                                                                                  |
| криптококковый менингит                | 200 мг 2 раза в сутки                            | Поддерживающая терапия (см. Раздел «Особенности применения»)                                     |
| гистоплазмоз                           | от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки |                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Поддерживающее<br>лечение пациентов<br>со СПИДом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 200 мг 1 раз в сутки | См. примечание о нарушении абсорбции |
| профилактика<br>у пациентов<br>с нейтропенией                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 200 мг 1 раз в сутки | См. примечание о нарушении абсорбции |
| <p>1Продолжительность лечения следует корректировать в зависимости от клинического ответа. На абсорбции у пациентов со СПИДом и с нейтропенией может привести к низкой концентрации итраконазола в крови и снижение эффективности. В таких случаях рекомендуется мониторинг уровня итраконазола в крови и при необходимости увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки.</p> |                      |                                      |

### *Пациенты пожилого возраста*

Поскольку клинические данные по применению капсул итраконазола пациентам пожилого возраста ограничены, рекомендуется назначать препарат этим пациентам только тогда, когда ожидаемый положительный эффект превышает возможный риск.

Спораксол не следует назначать пациентам пожилого возраста, кроме случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальные риски (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Биодоступность препарата при пероральном применении может быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью, следует рассмотреть вопрос о корректировке дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Данные по применению перорального итраконазола пациентам с печеночной недостаточностью ограничены. Следует с осторожностью применять препарат таким пациентам.

## **Дети**

Поскольку клинические данные по применению капсул итраконазола детям ограничены, Спораксол не следует назначать детям, кроме случаев, когда

ожидаемая польза значительно превышает потенциальные риски (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Передозировка**

*Симптомы.* Проявления передозировки были подобны побочным реакциям, которые наблюдались при применении препарата в рекомендованных дозах (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Лечение.* В случае случайной передозировки следует принять поддерживающие мероприятия. Если это оправдано, можно назначить активированный уголь. Итраконазол не выводится из организма путем гемодиализа. Специфического антидота нет.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями при лечении капсулами итраконазола при клинических исследованиях и / или сообщенным спонтанно были головная боль, боль в животе и тошнота. Наиболее серьезными побочными реакциями были тяжелые аллергические реакции, сердечная недостаточность / застойная сердечная недостаточность / отек легких, панкреатит, серьезная гепатотоксичность (включая некоторые случаи летального острой печеночной недостаточности) и кожные реакции. Дополнительную информацию о других серьезных эффектах см. в разделе «Особенности применения».

Нежелательные реакции сгруппированы по системам органов и частоте. В каждой группе по частоте побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Частота определяется как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

*Инфекции и инвазии:* нечасто - инфекции верхних дыхательных путей, синусит, ринит.

*Со стороны лимфатической системы и крови:* редко - лейкопения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность\*; редко - сывороточная болезнь; ангионевротический отек анафилактические реакции.

*Со стороны метаболизма:* редко - гипертриглицеридемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль; редко - парестезии, гипестезия, дисгевзия.

*Со стороны органов зрения:* редко - нарушение зрения, включая помутнение зрения и диплопию.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* редко - тинит, временная или стойкая потеря слуха \*.

*Со стороны сердца:* редко - застойная сердечная недостаточность \*.

*Со стороны дыхательной системы:* редко - одышка.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - боль в животе, тошнота нечасто - рвота, диспепсия, диарея, запор, вздутие живота, редко - панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - нарушение функции печени редко - тяжелая гепатотоксичность (включая единичные случаи летального острой печеночной недостаточности) \*, гипербилирубинемия.

*Со стороны кожи и ее производных:* нечасто - крапивница, сыпь, зуд редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, светочувствительность, алопеция.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - поллакиурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто - нарушения менструального цикла; редко - эректильная дисфункция.

*Общие нарушения:* редко - отеки.

*Лабораторные исследования:* редко - повышение уровня КФК крови.

\* См. «Особенности применения».

Ниже указано побочные реакции, ассоциированные с итраконазолом, о которых дополнительно сообщали во время клинических исследований итраконазола в форме раствора орального и / или раствора для внутривенного применения.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* гранулоцитопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактоидные реакции.

*Со стороны метаболизма:* гипергликемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипокалиемия.

*Со стороны психики:* спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* сонливость, периферическая нейропатия \*, головокружение, тремор.

*Со стороны сердца:* сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, тахикардия.

*Со стороны сосудистой системы:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы:* отек легких, дисфония, кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* желудочно-кишечные расстройства.

*Со стороны пищеварительной системы:* печеночная недостаточность \*, гепатит, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* эритематозные высыпания, гипергидроз.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгия, артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек, недержание мочи.

*Общие расстройства и расстройства в месте применения:* генерализованный отек, отек лица, боль в груди, пирексия, боль, усталость, озноб.

*Со стороны лабораторных показателей:* повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы крови, повышение уровня лактат-дегидрогеназы крови, повышение уровня мочевины крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов, отклонения от нормы показателей анализа мочи.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 6 капсул в стрипе, по 5 стрипов в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лабораториос Ликонса, С.А., Испания/Laboratorios Liconsa, S.A., Spain.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Проспект Миралькампо, 7, полигоны Индустриаль Миралькампо, Асукека-де-Энарес, 19200, Гвадалахара / Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuquesa de Henares, 19200 Guadalajara.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).