

Склад

діюча речовина: ітраконазол (itraconazole);

1 капсула тверда містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гіпромелоза, поліетиленгліколь, тверда желатинова капсула;

склад твердої желатинової капсули: желатин, титану діоксид (E 171), вода очищена.

Лікарська форма

Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 0e1 з непрозорим корпусом та кришечкою білого кольору, що містять пелети від майже білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група

Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні тріазолу та тетразолу. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ітраконазол пригнічує грибову 14 α -деметилазу, що призводить до виснаження ергостеролу та порушення мембранного синтезу грибами.

Співвідношення PK/PD

Співвідношення PK/PD для тріазолу та ітраконазолу загалом недостатньо вивчено.

Ітраконазол – похідне тріазолу, що має широкий спектр дії.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу, граничні значення встановлені лише для *Candida spp.*, для поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2). Граничні значення CLSI такі: чутливі ($\leq 0,125$ мкг/мл); чутливі дозозалежні (0,25-0,5 мкг/мл) та резистентні (≥ 1 мкг/мл). Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибів.

Граничні значення

Граничні значення для ітраконазолу були встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), граничні значення для протигрибкових препаратів, версія 10.0, дійсна з 4 лютого 2020 р.

| <i>Candida</i> та <i>Aspergillus species</i> | МІК граничних значень (мг/л) | |
|--|------------------------------|-----------------|
| | $\leq S$ (сприйнятливий) | $> R$ (стійкий) |
| <i>Candida albicans</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida dubliniensis</i> | 0,06 | 0,06 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Aspergillus flavus</i> 1, 2 | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> 1, 2 | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> 1, 2 | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus terreus</i> 1, 2 | 1 | 1 |

Дотепер недостатньо доказів для встановлення клінічних меж для *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondi*³, *Cryptococcus neoformans* та невидових граничних значень для *Candida*.

Наразі недостатньо доказів для встановлення клінічних граничних значень *Aspergillus niger*^{4,5} та невидових граничних значень для *Aspergillus spp*⁵

1. Рекомендується моніторинг мінімальних концентрацій азолу в пацієнтів, які лікуються від грибкової інфекції.

2. Зона технічної невизначеності (ATU) дорівнює 2. Повідомте як R із таким коментарем: «У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекцій) ітраконазол можна застосовувати за умови забезпечення достатнього впливу».

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

4. Епідеміологічні порогові значення (ECOFF) для цих видів зазвичай у 2 рази вищі, ніж для *A. fumigatus*.

5. Значення МІК для ізолятів *A. niger* та *A. versicolor* загалом вищі, ніж для *A. fumigatus*. Невідомо, чи призведе це до погіршення клінічної відповіді.

Інтерпретаційні контрольні точки для ітраконазолу не були встановлені для видів *Candida species* та нитчастих грибів за допомогою методів Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI), стандартів продуктивності M60 для тестування протигрибкової чутливості дріжджів, 2-е видання, 2020.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід отримати консультацію експерта, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, принаймні для деяких типів інфекцій, викликає сумніви.

Чутливість грибів *in vitro* до ітраконазолу залежить від розміру інокулята, температури інкубації, фази росту грибів і використовуваного культурального середовища. З цих причин МІК ітраконазолу може значно відрізнятись.

Сприйнятливість у наведеній нижче таблиці базується на МІК $90 < 1$ мг ітраконазолу/л. Немає кореляції між чутливістю *in vitro* та клінічною ефективністю.

Зазвичай чутливі види

*Aspergillus spp.*²

*Blastomyces dermatitidis*¹

Candida albicans

Candida parapsilosis

Candida dubliniensis

Cladosporium spp.

*Coccidioides immitis*¹

Cryptococcus neoformans

Epidermophyton floccosum

*Fonsecaea spp.*¹

Geotrichum spp.

Histoplasma spp.

Malassezia (раніше – *Pityrosporum*) *spp.*

Microsporum spp.

*Paracoccidioides brasiliensis*¹

*Penicillium marneffe*¹

Pseudallescheria boydii

Sporothrix schenckii

Trichophyton spp.

Trichosporon spp.

Види, для яких набута стійкість може бути проблемою

*Candida glabrata*³

Candida krusei

Candida guilliermondi

Природно стійкі організми

Absidia spp.

Fusarium spp.

Mucor spp.

Rhizomucor spp.

Rhizopus spp.

Scedosporium proliferans

Scopulariopsis spp.

¹Ці організми можуть бути виявлені у пацієнтів, які повернулися з подорожей за межі Європи.

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

³Природна проміжна чутливість.

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Механізми, що вже описані, включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень), крапчасті мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме - видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомляли про ітраконазол-резистентні штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики

Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) після перорального застосування препарату досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій досягається впродовж 15 днів зі значеннями C_{max} та AUC у 4-7 разів вищими, ніж після одноразової дози, та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 1 раз на добу. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу загалом варіює від 16 до 28 годин після одноразової дози та збільшується до 34-42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові впродовж 7-14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Середній плазмовий кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл/хв. Завдяки насичуваному печінковому

метаболізму при вищих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

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 % і збільшується на 30 %, коли пероральний розчин приймається натще. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при застосуванні препарату відразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, у пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи), та у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо лікарський засіб Кандіфорс-100 застосовують із напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, із недієтичною колою). При застосуванні одноразової дози 200 мг препарату натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2 -рецепторів, абсорбція ітраконазолу є співставною з такою, що спостерігається після застосування препарату окремо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Розподіл

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми крові (99,8 %), причому 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: концентрація у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах була у 2–3 рази вища за концентрацію у плазмі крові. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо у шкірі, у 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрація у спинномозковій рідині значно нижча, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинно-мозковій рідині.

Біотрансформація

Ітраконазол значною мірою розщеплюється у печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Одним із таких метаболітів є гідроксиітраконазол, який має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрація гідроксиітраконазолу у плазмі крові приблизно у 2 рази вища, ніж концентрація ітраконазолу.

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

Виведення

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів зі сечею та приблизно 54 % – з калом впродовж 1 тижня після застосування дози розчину орального в умовах голодування. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксиітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менше ніж 1 % від дози. На основі пероральної міченої радіоактивної дози доведено, що виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 % до 18 %.

Оскільки перерозподіл ітраконазолу з ороговілих тканин є незначним, виведення ітраконазолу з цих тканин пов'язане з регенерацією епідермісу. На відміну від плазми крові, концентрація в шкірі зберігається протягом 2-4 тижнів після припинення 4-тижневого лікування, а в кератині нігтів, де ітраконазол можна виявити вже через 1 тиждень після початку лікування, – протягом принаймні 6 місяців після закінчення 3-місячного періоду лікування.

Особливі категорії пацієнтів

Печінкова недостатність

Ітраконазол метаболізується переважно у печінці. Фармакокінетичне дослідження зі застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсула по 100 мг) було проведено серед 6 здорових добровольців та 12 хворих на цироз пацієнтів. Не спостерігалось клінічно значущої різниці AUC_{∞} між цими двома групами. У пацієнтів із цирозом спостерігалось 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 пацієнтам, хворим на цироз (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені.

Фармакокінетичне дослідження зі застосуванням одноразової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведено за участю 3 груп пацієнтів із порушеннями функції нирок (уремія: $n = 7$, гемодіаліз: $n = 7$, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: $n = 5$). У пацієнтів з уремією зі середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо зниженою порівняно з параметрами здорових добровольців. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу (T_{max} , C_{max} , AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації в часових профілях показали суттєву міжсуб'єкту варіабельність у всіх трьох групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середні значення кінцевого періоду напіввиведення у пацієнтів з легкими ($\text{CrCl } 50\text{-}79 \text{ мл/хв}$), помірними ($\text{CrCl } 20\text{-}49 \text{ мл/хв}$) та тяжкими ($\text{CrCl} < 20 \text{ мл/хв}$) порушеннями функції нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42–49 годин проти 48 годин у пацієнтів із порушеннями функції нирок та здорових добровольців відповідно). Загальна концентрація ітраконазолу на основі AUC була знижена у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки (на 30 % та 40 % відповідно), порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок. Діаліз не впливає на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксиітраконазолу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені.

Відомо, що клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводилися зі застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози зі застосуванням капсул та розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування – 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг/кг у вигляді інфузії або 2,5 мг/кг у вигляді інфузії 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу, загального кліренсу від віку, проте був помічений слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням. Уявний кліренс та об'єм

розподілу були залежними від маси тіла.

Було проведено два фармакокінетичні дослідження у дітей віком від 6 місяців до 14 років із нейтропенією, у яких застосовували розчин ітраконазолу для перорального застосування у дозі 5 мг/кг 1–2 рази на добу. Експозиція ітраконазолу була дещо вищою у дітей старшого віку (віком від 6 до 14 років) порівняно з дітьми молодшого віку. У всіх дітей ефективна концентрація ітраконазолу в плазмі крові досягалася протягом 3–5 днів після початку лікування та підтримувалася протягом усього періоду лікування.

Гідроксипропіл-β-циклодекстрин

Біодоступність гідроксипропіл-β-циклодекстрину при пероральному прийомі як солюбілізатора ітраконазолу в пероральному розчині становить у середньому нижче 0,5 % і подібний до гідроксипропіл-β-циклодекстрину окремо. Ця низька пероральна біодоступність

гідроксипропіл-β-циклодекстрин не змінюється внаслідок наявності їжі та є подібною після одноразового та повторного введення.

Доклінічні дані з безпеки

Ітраконазол

Дослідження гострої пероральної токсичності ітраконазолу на мишах, щурах, морських свинках і собаках вказують на великий запас безпеки (від 3 до 16 разів від максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD) на основі мг/м²).

Ітраконазол не є основним канцерогеном у щурів або мишей до 20 мг/кг і 80 мг/кг відповідно.

Доклінічні дані щодо ітраконазолу не виявили ознак генної токсичності, первинної канцерогенності або порушення фертильності. При високих дозах, 40 мг/кг/добу і 80 мг/кг/добу у щурів (1- та 2-кратна MRHD на основі мг/м²), спостерігалися ефекти в корі надниркових залоз, печінці та системі мононуклеарних фагоцитів, але, схоже, вони мали слабку пристосованість для запропонованого клінічного застосування. Було виявлено, що ітраконазол спричиняє дозозалежне підвищення токсичності для матері, ембріотоксичності та тератогенності у щурів і мишей у високих дозах. Загалом, нижча мінеральна щільність кісткової тканини спостерігалася у нестатевозрілих собак після тривалого введення ітраконазолу (не спостерігалася токсичності до 20 мг/кг (2-кратна MRHD на основі мг/м²), а у щурів зафіксовано зниження активності кісткової пластинки, спостерігалася стоншення компактної ділянки великих кісток і підвищена крихкість кісток.

Репродуктивна токсикологія

Було виявлено, що ітраконазол спричиняє залежне від дози підвищення токсичності для матері, ембріотоксичності та тератогенності у щурів і мишей при дозах 40 мг/кг, 80 мг/кг та 160 мг/кг (0,5-1- та 4-кратна MRHD на основі мг/м²). У щурів тератогенність полягала у значних дефектах скелета; у мишей він складався з енцефалоцеле та макроглосії. Не було виявлено тератогенних ефектів у кроликів при застосуванні дози до 80 мг/кг (4-кратна MRHD на основі мг/м²).

Немає доказів первинного впливу ітраконазолу на фертильність. Було виявлено, що ітраконазол у високих дозах викликає дозозалежне підвищення токсичності для матерів, ембріотоксичності та тератогенності у щурів і мишей. У щурів тератогенність полягала в основних дефектах скелета, у мишей він складався з енцефалоцеле та макроглосії.

Доведено на моделі щурів, що ітраконазол проникає через плаценту.

У молодих собак після тривалого введення ітраконазолу спостерігалось загальне зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

У трьох токсикологічних дослідженнях на щурах ітраконазол викликав дефекти кісток. Індуковані дефекти включали зниження активності кісткової пластинки, витончення зони *compacta* великих кісток і підвищену крихкість кісток.

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 із

криптококозом центральної нервової системи;

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

Лікарський засіб Кандіфорс-100 також можна призначати для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія недостатня.

Протипоказання

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

Протипоказане одночасне застосування лікарського засобу Кандіфорс-100 та субстратів CYP3A4 (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вони включають:

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

Антинеопластичні засоби

Іринотекан

Венетоклакс (у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом на початку фази 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

Силденафіл
(легенева гіпертензія)

| | | |
|--|-------------|--|
| Дронедарон | Нізолдипін | |
| <u>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</u> | | |
| Цизаприд | Домперидон | Налоксегол |
| <u>Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів</u> | | |
| Ловастатин | Ломітапід | Симвастатин |
| <u>Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні)</u> | | |
| Луразидон | Пімозид | Сертиндол |
| Мідазолам (для перорального застосування) | Кветіапін | Тріазолам |
| <u>Лікарські засоби, які впливають на сечовидільну систему</u> | | |
| 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) |
| <u>Інші</u> | | |
| Колхіцин (у пацієнтів із порушеннями функції нирок та печінки) | Еліглустат (у пацієнтів із повільними метаболізаторами CYP2D6 (PM), проміжними метаболізаторами CYP2D6 (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EMs), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6) | |

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Ітраконазол метаболізується переважно цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол зі свого боку також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну, а також інгібітором білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

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

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

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

- Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.
- Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

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

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

Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж 7-14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

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) |
|---|---|--|
| <u>Антибактеріальні засоби для системного застосування; антимикобактеріальні засоби</u> | | |
| 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 |
| <u>Протиепілептичні засоби</u> | | |
| 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 % Гідроксиітраконазол C_{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 % | Не рекомендовано |
| <u>Антинеопластичні засоби</u> | | |

| | | |
|---|--|-----------------------------|
| Іделалісіб | Хоча іделалісіб не досліджувався безпосередньо, він, ймовірно, підвищує концентрацію ітраконазолу. | Застосовувати з обережністю |
| <u>Противірусні засоби для системного застосування</u> | | |
| Омбігасвір/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 вони підвищують концентрацію ітраконазолу. | Застосовувати з обережністю |
| Індінавір перорально 800 мг 3 рази на добу | Концентрація ітраконазолу ↑ | Застосовувати з обережністю |
| <u>Блокатори кальцієвих каналів</u> | | |

| | | |
|--|--|-----------------------------|
| Дилтіазем | Незважаючи на те, що дилтіазем не досліджувався безпосередньо, ймовірно, він підвищує концентрацію ітраконазолу. | Застосовувати з обережністю |
| <u>Препарати для лікування порушень, пов'язаних з підвищеною або зниженою кислотністю</u> | | |
| 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 |
| <u>Засоби, які впливають на дихальну систему</u> | | |
| Люмакафтор/івакафтор перорально 200/250 мг 2 рази на добу | Концентрація ітраконазолу ↓ | Не рекомендовано |
| <u>Інше</u> | | |
| Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>) | 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) |
| <u>Аналгетичні; анестетики</u> | | |
| 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 |
| <u>Антиепілептичні засоби</u> | | |
| Карбамазепін | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію карбамазепіну. | Не рекомендовано |
| <u>Протизапальні та протиревматичні засоби</u> | | |
| Мелоксикам 15 мг | Мелоксикам C_{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 % | Застосовувати з обережністю |

Антигельмінтні; протипротозойні

| | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| Галофантрин | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію галофантрину. | Протипоказано |
| Артемметр-люмефантрин, празиквантел | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Застосовувати з обережністю |
| Хінін 300 мг | Хінін $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow 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 $C_{max} \uparrow$ 2,5 раза, AUC \uparrow 6,2 раза Карабастин $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow 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 не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, збільшує концентрацію венетоклаксу. | Протипоказано пацієнтам із хронічною лімфоцитарною лейкемією на етапі ініціації та дозування фази титрування венетоклаксу. В інших випадках не рекомендується, якщо тільки користь не переважає ризику. Необхідно звернутися до інформації, наведеної в інструкції для медичного застосування. |

| | | |
|--|--|-------------------------|
| <p>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)</p> | <p>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)</p> | <p>Не рекомендовано</p> |
| <p>Кобіметиніб 10 мг</p> | <p>Кобіметиніб C_{\max} ↑ 3,2 раза, AUC ↑ 6,7 раза</p> | <p>Не рекомендовано</p> |
| <p>Ентректиніб</p> | <p>Ентректиніб C_{\max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6 разів</p> | <p>Не рекомендовано</p> |
| <p>Олапариб 100 мг</p> | <p>Олапариб C_{\max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 раза</p> | <p>Не рекомендовано</p> |
| <p>Талазопариб</p> | <p>Талазопариб C_{\max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %</p> | <p>Не рекомендовано</p> |

| | | |
|--|--|--------------------------------|
| Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимаб ведотин, ерлотиніб, іделалісіб, імаїніб, нінтеданіб, панобінонат, понатиніб, руксолитиніб, сонідегіб, третиноїн (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 |
| Гефіїніб 250 мг | Гефіїніб 250 мг C_{max} ↑, AUC ↑ 78 % | Застосовувати з обережністю |
| Пемігатиніб | Пемігатиніб C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 % | Застосовувати з обережністю |
| <u>Антитромботичні засоби</u> | | |
| Дабігатран, тікагрелор | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, впаксар | 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 |
| <u>Противірусні засоби для системного застосування</u> | | |
| 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 |
| Індінавір перорально 800 мг 3 рази на добу | Індінавір $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow | Застосовувати з обережністю |
| <u>Серцево-судинна система (засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему; антигіпертензивні засоби; бета-блокатори; блокатори кальцієвих каналів; кардіотерапія; діуретики)</u> | | |

| | | |
|---|--|-----------------------------|
| Бепридил, дизопірамід, дофетилід, дронедазон, еплеренон, фінеренон, івабрадин, лерканідипін, нізолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Аліскірен 150 мг | Аліскірен C_{\max} ↑ 5,8 рази AUC ↑ 6,5 рази | Протипоказано |
| Хінідин 100 мг | Хінідин C_{\max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4 рази | Протипоказано |
| Фелодипін 5 мг | Фелодипін C_{\max} ↑ 7,8 рази, AUC ↑ 6,3 рази | Не рекомендовано |
| Ріоцигуат, тадалафіл (легенева гіпертензія) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він 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 він 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 рази, AUC ↑ 2,2 рази | 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 складі) 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 |
| <u>Препарати при цукровому діабеті</u> | | |
| Репаглілід 0,25 мг | Репаглілід C_{\max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 % | Застосовувати з обережністю |
| Саксагліптин | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію саксагліптину. | Застосовувати з обережністю |
| <u>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</u> | | |
| Цизаприд, налоксегол | Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів. | Протипоказано |
| Домперидон 20 мг | Домперидон C_{\max} ↑ 2,7 раз, AUC ↑ 3,2 раз | Протипоказано |

| | | |
|---|--|-----------------------------|
| Апрепітант, лоперамід, нетупітант | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що він підвищує концентрацію апрепітанту. | Застосовувати з обережністю |
| <u>Імунодепресанти</u> | | |
| Сиролімус (рапаміцин) | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію сиролімусу. | Не рекомендовано |
| Циклоспорин, такролімус | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він 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 |
| <u>Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів</u> | | |
| Ломітапід | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію ломітапиду. | 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 |
| <u>Психоаналептики; психолептики (наприклад, антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні)</u> | | |
| 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 |
| Бупірон 10 мг | Бупірон 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 |
| <u>Дихальна система: інші продукти дихальної системи</u> | | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Лумакафтор/івакафтор перорально 200/250 мг 2 рази на добу</p> | <p>Івакафтор C_{\max} ↑ 3,6 раза, AUC ↑ 4,3 раза. Лумакафтор C_{\max} ↔, AUC ↔</p> | <p>Не рекомендовано</p> |
| <p>Івакафтор</p> | <p>Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію івакафтору.</p> | <p>Застосовувати з обережністю</p> |
| <p><u>Статеві гормони та модулятори статевої системи; інші гінекологічні засоби</u></p> | | |
| <p>Каберголін, дієногест, уліпристал</p> | <p>Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів.</p> | <p>Застосовувати з обережністю</p> |
| <p><u>Урологічні препарати</u></p> | | |
| <p>Аванафіл, дапоксетин, дарифенацин</p> | <p>Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може підвищувати концентрацію цих препаратів.</p> | <p>Протипоказано</p> |

| | | |
|--------------------|--|---|
| <p>Фезотеродин</p> | <p>Хоча не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що ітраконазол підвищує концентрацію активних метаболітів 5-гідроксиметил-толтеродину.</p> | <p>Помірна або тяжка ниркова або печінкова недостатність: протипоказано.</p> <p>Ниркова або печінкова недостатність легкого ступеня: слід уникати одночасного застосування.</p> <p>Нормальна функція роботи нирок та печінки: застосовувати з обережністю з максимальною дозою фезотеродину 4 мг.</p> |
| <p>Соліфенацин</p> | <p>Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію соліфенацину.</p> | <p>Тяжка ниркова недостатність: протипоказано.</p> <p>Помірна або тяжка печінкова недостатність: протипоказано.</p> <p>З обережністю застосовувати всім іншим пацієнтам із максимальною дозою соліфенацину 5 мг.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| Варденафіл | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію варденафілу. | Протипоказано пацієнтам віком від 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 | <p>Оксибутинін C_{\max} ↑ 2 рази, AUC ↑ 2 рази</p> <p>N-дезетилоксибутинін C_{\max} ↔, AUC ↔</p> <p>Після трансдермального введення:</p> <p>хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що після трансдермального введення він підвищує концентрацію оксибутиніну.</p> | Застосовувати з обережністю |
| <u>Інші</u> | | |

| | | |
|-----------|--|---|
| Колхіцин | Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол може підвищувати концентрацію колхіцину | Протипоказаний пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю. Не рекомендовано іншим пацієнтам. |
| Еліглулат | Очікується, що ітраконазол підвищить концентрацію еліглулату, хоча він безпосередньо не досліджувався. | <p>Протипоказано при повільних метаболізаторах CYP2D6 (PM).</p> <p>Протипоказано особам із проміжними метаболізаторами (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EM), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6.</p> <p>З обережністю застосовувати CYP2D6 IM та EM.</p> <p>Для EM CYP2D6 з порушеннями функції печінки легкого ступеня слід розглянути дозу еліглулату 84 мг/добу.</p> |

| | | |
|-------------|--|-----------------------------|
| Цинакальцет | Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може підвищувати концентрацію цинакальцету. | Застосовувати з обережністю |
|-------------|--|-----------------------------|

Особливості щодо застосування

Перехресна гіперчутливість

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

Вплив на серце

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

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, також зафіксовано випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної зі 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 із наявною застійною серцевою недостатністю (у тому числі в анамнезі), за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як тяжкість показання, режим дозування і 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 ітраконазолу необхідно припинити.

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

Вплив на печінку

При застосуванні ітраконазолу дуже рідко повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, у т. ч. гостру печінкову недостатність з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі протягом першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Кандіфорс-100. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі появи симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження функції печінки.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Кандіфорс-100 даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів із порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про застосування інших лікарських засобів, 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 внаслідок застосування інших препаратів застосування лікарського засобу Кандіфорс-100 настійно не рекомендується, якщо немає серйозного захворювання або ситуації, що загрожує

життю, лікування розпочинають тільки за умови, коли очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки у пацієнтів із активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів. (див. розділ «Фармакокінетика» – «Особливі групи пацієнтів», «Печінкова недостатність»).

Зниження кислотності шлунка

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул Кандіфорс-100 погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунка, спричиненою хворобою (наприклад, ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати капсули Кандіфорс-100 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»).

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату Кандіфорс-100 дітям віком до 18 років не встановлені (див. розділи «Фармакокінетика» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування лікарського засобу Кандіфорс-100 пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули тверді 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 із порушеннями функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку потрібно розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху

Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі

одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом Кандіфорс-100, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність капсул твердих може бути знижена. Порушення всмоктування у пацієнтів зі СНІДом і нейтропенією може призвести до низького рівня ітраконазолу в крові та відсутності ефективності. Дозу слід коригувати відповідно до клінічної реакції у цих пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Може знадобитися терапевтичний моніторинг рівня крові.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») препарат 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 (споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (менінгеальний і неменінгеальний)), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримуючого лікування.

Кістозний фіброз

У пацієнтів з муковісцидозом спостерігали варіабельність рівня ітраконазолу терапевтичного рівня ітраконазолу при дозуванні перорального розчину ітраконазолу в стаціонарному стані з розрахунку 2,5 мг/кг. Стаціонарні концентрації > 250 нг/мл були досягнуті приблизно у 50 % пацієнтів віком від 16 років, але не були досягнуті в жодного пацієнта віком до 16 років. Якщо пацієнт не має клінічної реакції на капсули Кандіфорс-100, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

Нейропатія

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням лікарського засобу, слід припинити лікування.

Розлади вуглеводного обміну

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

Перехресна резистентність

Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів *Candida*, які викликають захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами Кандіфорс-100.

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

Ітраконазол 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 у період вагітності обмежені. Упродовж постмаркетингового періоду повідомляли 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 Кандіфорс-100 не був встановлений.

Епідеміологічні дані із впливу препарату у I триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом. На моделі щурів виявлено, що ітраконазол проникає через плаценту.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку, які приймають препарат, 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 в період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

Фертильність

Вплив на людей невідомий.

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

Досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не 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

Лікарський засіб Кандіфорс-100 застосовувати перорально одразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули тверді слід ковтати цілими.

Схеми лікування дорослих для кожного показання такі:

| Показання для застосування | Доза | Тривалість |
|---|-----------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Вульвовагінальний кандидоз | 200 мг 2 рази на добу | 1 день |
| <ul style="list-style-type: none"> • Висівкоподібний лишай | 200 мг 1 раз на добу | 7 днів |
| <ul style="list-style-type: none"> • Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба | 100 мг 1 раз на добу | 15 днів |
| | 200 мг 1 раз на добу | 7 днів |
| <ul style="list-style-type: none"> • Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук | 100 мг 1 раз на добу | 30 днів |
| <ul style="list-style-type: none"> • Орофарингеальні кандидози | 100 мг 1 раз на добу | 15 днів |
| <p>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.</p> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 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 ¹ | Примітки |
| Аспергільоз | 200 мг 1 раз на добу | Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання |
| Кандидоз | 100–200 мг 1 раз на добу | Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання |
| Криптококоз (без ознак менінгіту) | 200 мг 1 раз на добу | |
| Криптококовий менінгіт | 200 мг 2 рази на добу | Підтримувальна терапія (див. розділ «Особливості застосування») |

| | | |
|--|---|--|
| Гістоплазмоз | від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу | |
| Підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом (запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції) | 200 мг 1 раз або 200 мг 2 рази на добу до відновлення імунітету | Тривалість лікування має залежати від стану імунного відновлення |
| Профілактика грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією | 200 мг 2 рази на добу до відновлення імунітету | Тривалість лікування повинна залежати від стану імунного відновлення. Починати за 1–3 дні до або на початку хіміотерапії, поки нейтропенія не зникне. |

¹ Дозу та тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді.

Особливі групи населення

Діти

Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу у дітей обмежені. Застосування капсул ітраконазолу дітям не рекомендується, якщо тільки не буде визначено, що очікувана користь переважає потенційний ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування лікарського засобу Кандіфорс-100 пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули тверді 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Діти.

Застосування лікарського засобу Кандіфорс-100 дітям не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування

Симптоми та ознаки

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

Лікування

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Рекомендується звернутися до токсикологічного центру для визначення останніх рекомендацій щодо лікування передозування.

Побічні ефекти

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні капсул Кандіфорс-100, про які повідомлялося у процесі досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були 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. Додаткову інформацію щодо інших серйозних ефектів див. у розділі «Особливості застосування».

Побічні реакції, наведені нижче, були отримані в результаті відкритих та подвійних сліпих клінічних досліджень із застосуванням капсул референтного лікарського засобу за участю 8499 пацієнтів у лікуванні дерматомікозів або оніхомікозів, а також 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути визначена на основі 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 та порушення харчування:

рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль;

рідко – тремор, парестезія, гіпоестезія, дисгевзія.

З боку органів зору:

рідко – порушення зору (у т. ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

рідко – тимчасова чи стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця:

частота невідома – 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 функції 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;

частота невідома – 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 процесі клінічних досліджень, розчину орального та розчину для внутрішньовенного застосування, за винятком запалення у місці ін'єкції, оскільки ця побічна реакція є специфічною лише для розчину для внутрішньовенного введення.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму та порушення харчування: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

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

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

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

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

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

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

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

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

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази, підвищення рівня сечовини у крові, 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 функції печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив'янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій є схожим з таким у дорослих, проте частота їх виникнення є вищою у дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Коханс Лайфсайенс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот №.: А 19/С, А-23А & А-23Б, Роуд № 18 ІДА, Начарам Віледж, Уппал Мандал, Медчал-Малкаджгірі, Телангана 500076, Індія (ІНД).