

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Итраконазол-Эдвансд, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: итраконазол

Каждая таблетка содержит 100 мг итраконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. разделы 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы № 0, корпус – розовый, крышечка – голубая. Содержимое капсул – белые или почти белые сферические пеллеты.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Итраконазол-Эдвансд применяется у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет.

- поражение кожи и слизистых оболочек:
 - вульвовагинальный кандидоз;
 - отрубевидный лишай;
 - дерматомикозы;
 - кандидоз слизистой оболочки полости рта;
 - грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными грибами;
- системные микозы:
 - системный аспергиллез и кандидоз;
 - криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы итраконазол должен назначаться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны;
 - гистоплазмоз;
 - бластомикоз;
 - споротрихоз;
 - паракокцидиоидомикоз;
 - прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки или	1 день или
	200 мг 1 раз в сутки	3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней

<u>Онихомикозы — непрерывное лечение</u>	Доза	Продолжительность лечения
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	По 200 мг в сутки	3 месяца

Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6-9 месяцев после окончания лечения ногтевых инфекций.

Системные микозы			
Показание	Доза	Средняя продолжительность лечения*	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг два раза в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия — см. раздел 4.4
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	8 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	6 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	Данные об эффективности данной дозы для лечения паракокцидиоидо-микоза у больных СПИДом отсутствуют.

Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
------------	--------------------------	-----------	--

* - продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от эффективности лечения.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Данные о применении итраконазола в форме капсул для лечения пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать препарат Итраконазол-Эдвансд, капсулы, для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск. При выборе дозы препарата для лечения пожилых пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, чаще встречающихся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Нарушения функции печени

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного препарата.

Дети

Данные о применении итраконазола в форме капсул для лечения детей ограничены. Применение препарата Итраконазол-Эдвансд, капсулы, для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Способ применения

Внутрь.

Для оптимальной абсорбции препарата Итраконазол-Эдвансд необходимо принимать сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к итраконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение итраконазола с препаратами - субстратами изофермента CYP3A4 может увеличивать концентрацию препарата в плазме, усиливать или пролонгировать терапевтический и нежелательные эффекты, которые могут вызвать потенциально опасную ситуацию. Например, повышение концентрации в плазме некоторых препаратов может вызывать удлинение интервала QT и сердечную тахикардию, включая случаи двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, фатальной аритмии (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием препаратов - субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5), таких как:
 - левацетилметадон, метадон;
 - дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин;
 - телитромицин у пациентов с нарушениями функции почек или печени тяжелой степени;

- тикагрелор;
- галофантрин;
- астемизол, мизоластин, терфенадин;
- алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин), элетриптан;
- иринотекан;
- луразидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам;
- бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин; ивабрадин, ранолазин;
- эплеренон;
- цизаприд, домперидон;
- ловастатин, симвастатин, аторвастатин;
- фезотеродин у пациентов с недостаточностью функции почек или печени умеренной или тяжелой степени, солифенацин у пациентов с недостаточностью функции почек тяжелой степени и с недостаточностью функции печени умеренной или тяжелой степени;
- колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек.
- Хроническая сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций; см. раздел 4.4), клинически выраженная желудочковая дисфункция.
- Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст до 3 лет.
- Беременность (за исключением случаев, угрожающих жизни, и если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода) и грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При циррозе печени;
- при тяжелых нарушениях функции печени и почек;
- при гиперчувствительности к другим азолам;
- у пожилых пациентов;
- у детей от 3-х до 18 лет.

Особые указания

Влияние на деятельность сердца

В исследовании на здоровых добровольцах препарат итраконазола для внутривенного введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна.

Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности; при меньших суточных дозах такой закономерности выявлено не было. Риск возникновения хронической сердечной недостаточности, предположительно, пропорционален суточной дозе. Итраконазол не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы, как серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни легких, почечная

недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отеками). Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков прием итраконазола необходимо прекратить.

Угрожающие жизни аритмии сердца и/или внезапная смерть отмечались у пациентов при одновременном применении метадона.

Блокаторы кальциевых каналов могут обладать отрицательным инотропным эффектом, который может быть аддитивным по отношению к эффекту итраконазола. Кроме того, итраконазол может ингибировать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Следовательно, следует проявлять осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за повышения риска застойной сердечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием некоторых лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменению в эффективности итраконазола и/или одновременно применяемых лекарственных препаратов, возникновению опасных для жизни побочных реакций и/или внезапной смерти. Препараты, которые нельзя принимать одновременно с итраконазолом, не рекомендованные для одновременного применения и/или рекомендованные для одновременного применения с итраконазолом с осторожностью, перечислены в разделе 4.5.

Перекрестная гиперчувствительность

Данные в отношении наличия перекрестной гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми средствами с азольной структурой (из группы азолов) ограничены. При наличии гиперчувствительности к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол.

Взаимозаменяемость

Не рекомендуется взаимозаменяемое использование итраконазола в форме капсул и итраконазола в форме раствора для приема внутрь, ввиду того, что экспозиция итраконазола выше при использовании его в форме раствора для приема внутрь, чем в форме капсул, даже при приеме одинаковых доз итраконазола.

Сниженная кислотность желудочного сока

При сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приема лекарственных препаратов (например, лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию) рекомендуется принимать итраконазол в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости.

Влияние на функцию печени

В очень редких случаях при применении итраконазола развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у пациентов с другими тяжелыми заболеваниями, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако у некоторых пациентов не было сопутствующих заболеваний или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые - в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих

возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи, необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов, заболеванием печени в активной фазе или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует назначать лечение итраконазолом, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. Рекомендуется проводить наблюдение за уровнем лабораторных параметров функции печени у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени или пациентов, у которых отмечались проявления гепатотоксичности других лекарственных средств. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.

Нарушения функции почек

Данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции почек ограничены, у некоторых пациентов с недостаточностью функции почек экспозиция итраконазола может быть понижена. Поэтому таким пациентам следует назначать препарат с осторожностью.

Рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.

Пациенты с иммунодефицитом

Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов. Таким образом, доза должна быть скорректирована в зависимости от клинической картины у этой группы пациентов.

Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни

Вследствие фармакокинетических характеристик (см. раздел 5.2) итраконазола в виде капсул его применение не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу жизни пациентов.

Пациенты со СПИДом

Лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих СПИД, у которых существует риск рецидива, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций.

Применение в педиатрической практике

Поскольку клинических данных об использовании итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск.

Женщинам детородного возраста

Принимающим итраконазол, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

Нейропатия

Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул итраконазола.

Перекрестная резистентность

При системных кандидозах, предположительно вызванных флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, нельзя предположить чувствительность к итраконазолу,

следовательно, рекомендуется проверить чувствительность перед началом терапии итраконазолом.

Пациенты пожилого возраста

Данные по использованию итраконазола у пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется назначать препарат только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск. В целом рекомендуется при подборе дозы для пациентов пожилого возраста обратить внимание на частоту снижения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии.

Потеря слуха

Сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином (см. разделы 4.3 и 4.5). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом Итраконазол-Эдвансд, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима.

Способность к зачатию

В исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность итраконазола.

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

У пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при применении итраконазола в форме раствора для приема внутрь в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться. Равновесные концентрации >250 нг/мл достигались приблизительно у 50% пациентов старше 16 лет и не достигались ни у одного пациента младше 16 лет. При отсутствии ответа на терапию капсулами итраконазола следует рассмотреть возможность перехода на альтернативную терапию.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит сахарозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахарозы-изомальтозы не следует принимать этот препарат

Одна разовая доза (1 капсула) препарата Итраконазол-Эдвансд содержит 193,4 мг сахарозы, что соответствует $\approx 0,02$ хлебной единицы (ХЕ). Максимальная суточная доза (4 капсулы) препарата Итраконазол-Эдвансд содержит 773,6 мг сахарозы, что соответствует $\approx 0,08$ ХЕ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Итраконазол - препарат с высоким потенциалом лекарственных взаимодействий. Ниже описаны различные виды лекарственных взаимодействий и связанные с ними общие рекомендации. Кроме того, представлена таблица с примерами лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с итраконазолом, организованная по группам препаратов для более простого использования. Список примеров не является всеобъемлющим, поэтому при совместном применении каких-либо препаратов с итраконазолом следует изучить инструкции по их применению на предмет информации, связанной с метаболизмом, путями лекарственных взаимодействий, потенциальными рисками и специфическими действиями в отношении совместного применения.

Итраконазол метаболизируется в первую очередь за счет CYP3A4. Другие вещества, использующие данный метаболический путь или изменяющие активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. При одновременном применении итраконазола

с умеренными или мощными индукторами CYP3A4 может снижаться биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола, так что может быть снижена эффективность. Совместное применение с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 может повысить биодоступность итраконазола, приводя к более выраженным или длительным фармакологическим эффектам итраконазола.

Всасывание итраконазола снижается у пациентов со сниженной кислотностью желудка. Препараты, снижающие кислотность желудка, нарушают всасывание итраконазола из капсул. Чтобы противостоять данному эффекту, рекомендуется принимать итраконазол в капсулах с кислотным напитком (например, недиетической колой), если принимаются препараты для снижения кислотности желудка (см. раздел 4.4). Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол являются мощными ингибиторами CYP3A4. Итраконазол является ингибитором лекарственных транспортных молекул Р-гликопротеина и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых CYP3A4, и транспорт препаратов Р-гликопротеином и/или BCRP, в результате чего может возрастать концентрация этих препаратов и/или их активных метаболитов в плазме при одновременном приеме с итраконазолом. Повышение концентраций в плазме может усиливать или пролонгировать как терапевтические, так и нежелательные эффекты этих препаратов. Для некоторых препаратов совместное применение с итраконазолом может привести к снижению концентрации препарата или его активного компонента в плазме. В результате этого эффективность препаратов может быть снижена.

После отмены терапии итраконазолом концентрации в плазме снижаются ниже предела определения в течение 7-14 дней в зависимости от доз и длительности терапии. У пациентов с циррозом печени или лиц, получавших ингибиторы CYP3A4, концентрации в плазме снижаются медленнее. Это особенно важно учитывать при начале терапии препаратами, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Применимы следующие общие рекомендации, если в таблице не указано иное:

- «противопоказано» - ни при каких обстоятельствах нельзя применять препарат одновременно с итраконазолом. Это относится к следующим препаратам: субстраты CYP3A4, у которых может возрастать концентрация в плазме с пролонгацией или усилением терапевтических и/или нежелательных эффектов до возникновения потенциально серьезных ситуаций (см. раздел 4.3).
- «не рекомендуется» - рекомендуется избегать применения препарата, за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск. Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется клиническое наблюдение, дозы итраконазола и/или одновременно принимаемых препаратов следует корректировать по мере необходимости. По возможности рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам: умеренные или мощные индукторы CYP3A4 – не рекомендуется назначение за 2 недели до и в течение лечения итраконазолом; субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, повышение или снижение концентраций которых в плазме может привести к значительному риску: не рекомендуется назначение во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.
- «с осторожностью» – рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении препарата с итраконазолом. При одновременном применении рекомендуется тщательно наблюдать за пациентом и корректировать дозы итраконазола и/или сопутствующих препаратов по мере необходимости. Если возможно, рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам: препараты, снижающие кислотность желудка (только для итраконазола в капсулах); умеренные или мощные ингибиторы CYP3A4; субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, для которых повышение или снижение концентраций в плазме может привести к клинически значимому риску.

Примеры взаимодействующих препаратов представлены в таблице ниже. Препараты,

перечисленные в таблице, выбраны на основе данных исследований лекарственных взаимодействия или клинических случаев, а также потенциальных лекарственных взаимодействий на основе механизма действия.

Классы препаратов и препараты	Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)	Клинические комментарии (см. примечания)
Альфа-блокаторы		
Алфузозин	Алфузозин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций ^c , связанных с алфузозином/силодозином/тамсулозином
Силодозин	Силодозин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Тамсулозин	Тамсулозин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Анальгетики		
Алфентанил Бупренорфин (в/в и подъязычно) Оксикодон Суфентанил	Алфентанил AUC (↑↑-↑↑↑↑) ^a Бупренорфин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Оксикодон C _{max} (↑), AUC (↑↑) Суфентанил - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на анальгетики ^c , может потребоваться снижение дозы алфентанила/ бупренорфина/ оксикодона/ суфентанила.
Фентанил	Фентанил в/в AUC (↑↑) ^a Фентанил в других формах - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанил ^c
Левацетилметадол (левометадил)	Левацетилметадол C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на левацетилметадол: пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия.
Метадон	(R)-метадон C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на метадон: потенциально угрожающее жизни угнетение дыхания, пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия
Противоаритмические средства		
Дигоксин	Дигоксин C _{max} (↑), AUC (↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигоксин, может потребоваться снижение дозы дигоксина ^c
Дизопирамид	Дизопирамид - повышение концентрации (↑↑) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления

		нежелательных реакций на дизопирамид: серьезные аритмии, включая пируэтную тахикардию.
Дофетилид	Дофетилид $C_{\max}$ (↑), AUC (↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дофетилид: серьезные желудочковые аритмии, включая пируэтную тахикардию.
Дронедарон	Дронедарон $C_{\max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дронедарон: пролонгация интервала QT и сердечно-сосудистая смерть.
Хинидин	Хинидин $C_{\max}$ (↑), AUC (↑↑)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на хинидин: пролонгация интервала QT, пируэтная тахикардия, гипотензия, спутанность сознания и делирий.
Антибиотики		
Бедаквилин	Бедаквилин $C_{\max}$ (↔), AUC (↑) в течение 2 недель, один раз в сутки бедаквилина ^a	Не рекомендуется в течение более чем 2 недель в любой момент лечения бедаквилином в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на бедаквилин ^c .
Ципрофлоксацин Эритромицин	Итраконазол $C_{\max}$ (↑), AUC (↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Кларитромицин	Кларитромицин - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Итраконазол $C_{\max}$ (↑), AUC (↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или кларитромицин ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или кларитромицина.
Деламанид Триметрексат	Деламанид - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Триметрексат - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на деламанид/триметрексат, может потребоваться снижение дозы итраконазола ^c .
Изониазид Рифампицин	Изониазид: концентрация итраконазола (↓↓↓) ^{a,b} Рифампицин: AUC итраконазола (↓↓↓)	Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом, может быть снижена эффективность итраконазола.
Рифабутин	Рифабутин - повышение концентрации (степень	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после

	неизвестна) ^{a,b} Итраконазол: $C_{\max}$ ($\downarrow\downarrow$), AUC ($\downarrow\downarrow$)	лечения итраконазолом. Возможно снижение эффективности итраконазола и повышение риска появления нежелательных реакций на рифабутин ^c .
Телитромицин	У здоровых добровольцев: телитромицин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) При тяжелом нарушении функции почек: телитромицин AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a При тяжелом нарушении функции печени: телитромицин - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени или почек во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на телитромицин, включая печеночную токсичность, пролонгацию интервала QT и пируэтную тахикардию. У других пациентов следует применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на телитромицин, может потребоваться снижение дозы телитромицина ^c .
Антикоагулянты и антитромботические средства		
Апиксабан Ривароксабан Ворапаксар	Апиксабан $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Ривароксабан $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\text{--}\uparrow\uparrow$) ^a Ворапаксар $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на апиксабан/ ривароксабан/ворапаксар ^c .
Кумарины (например, варфарин) Цилостазол	Кумарины (например, варфарин) - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Цилостазол $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на кумарины/цилостазол, может потребоваться снижение дозы кумаринов/цилостазола ^c
Дабигатран	Дабигатран $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дабигатран, может потребоваться снижение дозы дабигатрана ^c
Тикагрелор	Тикагрелор $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на тикагрелор, например, кровотечений
Противосудорожные средства		
Карбамазепин	Концентрация карбамазепина ($\uparrow$) ^{a,b} Концентрация итраконазола ($\downarrow\downarrow$) ^{a,b}	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Эффективность итраконазола может быть снижена в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на карбамазепин ^c
Фенобарбитал Фенитоин	Фенобарбитал: концентрация итраконазола ($\downarrow\downarrow\downarrow$) ^{a, b} Фенитоин: AUC итраконазола ($\downarrow\downarrow\downarrow$)	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность итраконазола
Противодиабетические средства		
Репаглинид	Репаглинид $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$)	Применять с осторожностью, наблюдать

Саксаглиптин	Саксаглиптин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	на предмет появления нежелательных реакций на репаглинид/саксаглиптин, может потребоваться снижение дозы репаглинида/ саксаглиптина ^c
Антигельминтные, противогрибковые и антипротозойные средства		
Артемизинин	Артемизинин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на артемизинин/ люмефантрин/ хинин ^c . Специфические действия описаны в инструкциях по применению.
Люмефантрин	Люмефантрин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Хинин	Хинин $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$)AUC $\uparrow$	
Галофантрин	Галофантрин - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на галофантрин: пролонгация интервала QT и летальные аритмии.
Изавуконазол	Изавуконазол $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на изавуконазол: нарушения со стороны печени, реакции гиперчувствительности и эмбриофетотоксичность.
Празиквантел	Празиквантел $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на празиквантел, может потребоваться снижение дозы празиквантела ^c .
Антигистаминные средства		
Астемизол	Астемизол $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на астемизол: пролонгация интервала QT, пируэтная тахикардия и другие желудочковые аритмии.
Биластин Эбастин Рупатадин	Биластин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Эбастин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) Рупатадин - повышение концентрации ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на биластин/эбастин, рупатадин ^c , может потребоваться снижение дозы биластина/эбастина, рупатадина
Мизоластин	Мизоластин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на мизоластин: пролонгация интервала QT
Терфенадин	Терфенадин - повышение концентрации (степень неизвестна) ^b	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на терфенадин: пролонгация интервала QT, пируэтная

		тахикардия и другие желудочковые аритмии
Противомигренозные средства		
Элетриптан	Элетриптан $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элетриптан ^c , может потребоваться снижение дозы элетриптана
Алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин)	Алкалоиды спорыньи - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм
Противоопухолевые препараты		
Бортезомиб Брентуксимаба ведотин	Бортезомиб AUC ($\uparrow$) ^a Брентуксимаба ведотин AUC ($\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты ^c , может потребоваться снижение дозы противоопухолевого препарата
Бусульфан Эрлотиниб	Бусульфан $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) Эрлотиниб $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Гефитиниб Иматиниб Иксабепилон	Гефитиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) Иматиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Иксабепилон $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Нинтеданиб	Нинтеданиб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Панобиностат	Панобиностат $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Понатиниб Руксолитиниб	Понатиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Руксолитиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Сонидегиб Вандетаниб	Сонидегиб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Вандетаниб $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow$)	
Иделалисиб	Иделалисиб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Итраконазол - повышение концентрации в сыворотке (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или идевалисиб ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или идевалисиба
Акситиниб Бозутиниб Кабазитаксел Кабозантиниб	Акситиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Бозутиниб $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Кабазитаксел $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\leftrightarrow$) ^a Кабозантиниб $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	

Церитиниб	Церитиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	исследования лекарственного
Кобиметиниб	Кобиметиниб $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$)	взаимодействия с низкими дозами кетоконазола, наблюдалась высокая вариативность результатов. Для ибрутиниба специфические действия описаны в инструкции по применению
Кризотиниб	Кризотиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Дабрафениб	Дабрафениб AUC ($\uparrow$) ^a	
Дазатиниб	Дазатиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Доцетаксел	Доцетаксел AUC ($\leftrightarrow$ - $\uparrow\uparrow$) ^a	
Ибрутиниб	Ибрутиниб $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	
Лапатиниб	Лапатиниб $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Нилотиниб	Нилотиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Олапариб	Олапариб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$)	
Пазопаниб	Пазопаниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Сунитиниб	Сунитиниб $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Трабектедин	Трабектедин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	
Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб эмтанзин - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	
Алкалоиды барвинка	Алкалоиды барвинка – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	
Регорафениб	AUC регорафениба ($\downarrow\downarrow$ по данным для активного компонента) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность регорафениба
Иринотекан	Иринотекан и его активный метаболит - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на иринотекан: потенциально угрожающая жизни миелосупрессия и диарея
Антипсихотики, анксиолитики и снотворные средства		
Алпразолам	Алпразолам $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на антипсихотики, анксиолитики или снотворные, может потребоваться снижение доз этих препаратов
Арипипразол	Арипипразол $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$)	
Бротизолам	Бротизолам $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$)	
Буспирон	Буспирон $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$)	
Галоперидол	Галоперидол $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$)	
Мидазолам (в/в)	Мидазолам (в/в) - повышение концентрации $\uparrow\uparrow$ ^b	
Пероспирон	Пероспирон $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$)	
Кветиапин	Кветиапин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC	

Рамелтеон	(↑↑↑) ^a	
Рисперидон	Рамелтеон C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
Суворексант	Рисперидон - повышение концентрации ↑ ^b	
Зопиклон	Суворексант C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Луразидон	Зопиклон C _{max} (↑), AUC (↑)	
	Луразидон C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на луразидон: гипотензия, циркуляторный коллапс, тяжелые экстрапирамидные симптомы, судороги
Мидазолам (перорально)	Мидазолам (перорально) C _{max} (↑-↑↑), AUC (↑↑-↑↑↑↑)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на мидазолам: угнетение дыхания, остановка сердца, пролонгированная седация и кома
Пимозид	Пимозид C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на пимозид: аритмии сердца, возможно, связанные с пролонгацией интервала QT и пируэтной тахикардией
Сертиндол	Сертиндол - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на сертиндол: пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия
Триазолам	Триазолам C _{max} (↑-↑↑), AUC (↑↑-↑↑↑↑)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на триазолам: судороги, угнетения дыхания, ангиоотек, апноэ и кома
Противовирусные средства		
Асунапревир (с усилением)	Асунапревир C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью; специфические действия описаны в инструкции по применению противовирусного препарата
Тенофовира дизопроксила фумарат (TDF)	Тенофовир - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	
Боцепревир	Боцепревир C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или боцепревир ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия указаны в инструкции по применению
	Итраконазол - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	

		боцепревира.
Кобицистат	Кобицистат - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Итраконазол - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола
Даклатасвир Ванипревир	Даклатасвир $C_{\max}$ (↑), AUC (↑↑) ^a Ванипревир $C_{\max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на даклатасвир/ ванипревир ^c , может потребоваться снижение дозы даклатасвира/ ванипревира
Дарунавир (с усилением) Фосампренавир (с усилением ритонавиром) Телапревир	Усиленный ритонавиром дарунавир: $C_{\max}$ итраконазола (↑↑), AUC (↑↑) ^a Усиленный ритонавиром фосампренавир: $C_{\max}$ итраконазола (↑), AUC (↑↑) ^a Телапревир: $C_{\max}$ итраконазола (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола
Элвитегравир (усиленный)	Элвитегравир $C_{\max}$ (↑), AUC (↑) ^a Итраконазол - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или элвитегравир (усиленный ритонавиром) ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола; см. инструкцию по применению элвитегравира
Эфавиренз Невирапин	Эфавиренз: $C_{\max}$ итраконазола (↓), AUC (↓) Невирапин: $C_{\max}$ итраконазола (↓), AUC (↓↓)	Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом. Эффективность итраконазола может быть снижена
Комбинация Элбасвир/ Гразопревир	Элбасвир $C_{\max}$ (↔), AUC (↑) ^a Гразопревир $C_{\max}$ (↔), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций, связанных с совместным применением ^c . Специфические действия указаны в инструкции по применению элбасвира/гразопревира
Комбинация Глекапревир/ Пибрентасвир	Глекапревир $C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑-↑↑↑) ^a Пибрентасвир $C_{\max}$ (↔-↑), AUC (↔-↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций, связанных с совместным применением ^c . Специфические действия указаны в инструкции по применению глекапревира/пибрентасвира
Индинавир	Концентрация итраконазола ↑ ^b Индинавир $C_{\max}$ (↔), AUC (↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или индинавир ^c , может потребоваться снижение доз итраконазола и/или индинавира
Маравирок	Маравирок $C_{\max}$ (↑↑), AUC	Применять с осторожностью, наблюдать

	(↑↑↑) ^a	на предмет появления нежелательных реакций ^c . Может потребоваться снижение дозы маравирока
Комбинация Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир/ С Дасабувиром или без него	Итраконазол C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Омбитасвир C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Паритапревир C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ритонавир C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Дасабувир C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или противовирусные средства ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению этих препаратов
Ритонавир	Итраконазол C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ритонавир C _{max} (↔), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или ритонавир ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению ритонавира
Саквинавир	Саквинавир (без усиления) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) Итраконазол (с усиленным саквинавиром) C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или саквинавир ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению саквинавира
Симепревир	Симепревир C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом
Бета-блокаторы		
Надолол	Надолол C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на надолол ^c . Может потребоваться снижение дозы надолола
Блокаторы кальциевых каналов		
Бепридил	Бепридил - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на бепридил, таких как новая аритмия и желудочковая тахикардия по типу пируэтной
Дилтиазем	Дилтиазем и итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или дилтиазем ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или дилтиазема.
Фелодипин Лерканидипин Нисолдипин	Фелодипин C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) Лерканидипин AUC (↑↑↑↑) ^a Нисолдипин C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дигидропиридины: гипотензия и периферический отек
Другие	Дигидропиридины -	Применять с осторожностью, наблюдать

дигидропиридин ы Верапамил	повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Верапамил - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	на предмет появления нежелательных реакций на дигидропиридины/верапамил ^c , может потребоваться снижение доз дигидропиридинов/верапамила
Различные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		
Алискирен Риоцигуат Силденафил (для лечения легочной гипертензии) Тадалафил (для лечения легочной гипертензии)	Алискирен C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) Риоцигуат C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Силденафил/тадалафил – повышение концентрации (степень неизвестна, но эффект может быть более выраженным, чем сообщено для урологических средств) ^{a,b}	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом ^c . Повышен риск появления нежелательных реакции на сердечно- сосудистый препарат
Бозентан Гуанфацин	Бозентан C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Гуанфацин C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на бозентан/гуанфацин ^c , может потребоваться снижение дозы бозентана/гуанфацина.
Ивабрадин	Ивабрадин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ивабрадин, таких как фибрилляция предсердий, брадикардия, синусовая остановка сердца и блокада сердца.
Ранолазин	Ранолазин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ранолазин, таких как пролонгация интервала QT и почечная недостаточность
Контрацептивные средства		
Диеногест Улипристал	Диеногест C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Улипристал C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на контрацептивные средства ^c ; специфические действия указаны в инструкциях по применению диеногеста/улипристала.
Диуретики		
Эплеренон	Эплеренон C _{max} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на эплеренон, таких как гиперкалиемия и гипотензия
Желудочно-кишечные средства		
Апрепитант Лоперамид	Апрепитант AUC (↑↑↑) ^a Лоперамид C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на апрепитант/ лоперамид/

Нетупитант	Нетупитант $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	нетупитант, может потребоваться снижение дозы апрепитанта/лоперамида. Специфические действия для нетупитанта представлены в инструкции
Цизаприд	Цизаприд - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на цизаприд, таких как тяжелые сердечно-сосудистые явления, включая пролонгацию интервала QT, серьезные желудочковые аритмии и пируэтную тахикардию
Домперидон	Домперидон $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на домперидон, таких как тяжелые желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть
Средства для снижения кислотности желудка	Итраконазол: $C_{\max}$ ($\downarrow\downarrow$), AUC ($\downarrow\downarrow$)	Применять с осторожностью препараты, снижающие кислотность желудка, например, такие нейтрализующие кислоту средства, как алюминия гидроксид, или подавляющие выработку кислоты препараты, например антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы. При одновременном лечении нейтрализующими кислоту средствами, например алюминия гидроксидом, их следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема капсул итраконазола (см. раздел 4.4)
Налоксегол	Налоксегол $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на налоксегол, таких как симптомы отмены опиоидов
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>S. boulardii</i> - снижение колонизации (степень неизвестна)	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Эффективность <i>S. boulardii</i> может быть снижена
Иммуносупрессоры		
Будесонид	Будесонид (для ингаляций) $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$); будесонид (другие формы) - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на иммуносупрессоры, может потребоваться снижение дозы иммуносупрессора
Циклесонид	Циклесонид (для ингаляций) $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Циклоспорин	Циклоспорин (в/в) - повышение концентрации	

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)		
Дексаметазон	(↔-↑) ^b Циклоспорин (другие формы) - повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b} Дексаметазон C _{max} (↔) (в/в) ↑(перорально), AUC (↑↑) (в/в, перорально)	
Флутиказон	Флутиказон (для ингаляций) - повышение концентрации (↑↑) ^b Флутиказон (назальная форма) - повышение концентрации (↑) ^{a,b}	
Метилпреднизолон	Метилпреднизолон (перорально) C _{max} (↑)-(↑↑), AUC (↑↑) Метилпреднизолон (в/в) AUC ↑↑	
Такролимус	Такролимус (в/в) - повышение концентрации (↑) ^b Такролимус (перорально) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Темсиролимус	Темсиролимус (в/в) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Эверолимус	Эверолимус C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом ^c . Повышен риск появления нежелательных реакций на эверолимус/сиролимус
Сиролимус (рапамицин)	Сиролимус C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
Препараты, регулирующие уровни липидов		
Аторвастатин	Аторвастатин C _{max} (↔-↑↑), AUC (↑-↑↑)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиз и отклонения лабораторных параметров функции печени
Ломитапид	Ломитапид C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
Ловастатин	Ловастатин C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвасгатин, таких как миопатия, рабдомиолиз и отклонения лабораторных параметров функции печени
Симвастатин	Симвастатин C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)	

Нестероидные противовоспалительные средства		
Мелоксикам	Мелоксикам $C_{\max}$ ($\downarrow\downarrow$), AUC ($\downarrow$)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет снижения эффективности мелоксикама, может потребоваться коррекция дозы мелоксикама
Респираторные средства		
Салметерол	Салметерол $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на салметерол ^c
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты		
Ребоксетин Венлафаксин	Ребоксетин $C_{\max}$ ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Венлафаксин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ребоксетин/венлафаксин ^c , может потребоваться снижение доз ребоксетина/венлафаксина
Урологические препараты		
Аванафил	Аванафил $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на аванафил, таких как приапизм, нарушения зрения и внезапная потеря слуха.
Дапоксетин	Дапоксетин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дапоксетин, таких как ортостатическая гипотензия и визуальные эффекты
Дарифенацин Варденафил	Дарифенацин $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Варденафил $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дарифенацин/варденафил ^c
Дутастерид	Дутастерид — повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на урологические препараты ^c , может потребоваться снижение дозы урологического препарата. Специфические действия по дутастериду указаны в инструкции по его применению. Для силденафила и тадалафила см. раздел 4.4
Имидафенацин	Имидафенацин $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$)	
Оксибутинин	Оксибутинин - повышение концентрации ($\uparrow$) ^b	
Силденафил (эректильная дисфункция}	Силденафил $C_{\max}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$ - $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	
Тадалафил (эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы)	Тадалафил $C_{\max}$ ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Толтеродин	Толтеродин $C_{\max}$ ($\uparrow$ - $\uparrow\uparrow$),	

Уденафил	AUC (↑↑) ^a у лиц со слабым метаболизмом CYP2D6 Уденафил C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Фезотеродин	Фезотеродин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции печени или почек от средней до тяжелой степени тяжести во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фезотеродин, таких как тяжелые антихолинергические эффекты. Применять с осторожностью у других пациентов: наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на фезотеродин ^c , может потребоваться снижение дозы фезотеродина
Солифенацин	Солифенацин C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или с нарушением функции печени от средней тяжести до тяжелой степени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на солифенацин: антихолинергические эффекты и пролонгация интервала QT. Применять с осторожностью у других пациентов, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на солифенацин ^c , может потребоваться снижение дозы солифенацина
Другие препараты и лекарственные средства		
Алитритиноин (перорально)	Алитритиноин C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на алитритиноин/каберголин/каннабиониды/цинакальцет, может потребоваться снижение доз этих препаратов ^c
Каберголин	Каберголин C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Каннабиониды	Каннабиониды - повышение концентрации, степень неизвестна, но вероятно (↑↑) ^a	
Цинакальцет	Цинакальцет C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Колхицин	Колхицин C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек или печени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на колхицин: снижение сердечного выброса, аритмии сердца, респираторный дистресс и угнетение костного мозга. Не рекомендуется другим пациентам во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления

		нежелательных реакций на колхицин ^c .
Элиглустат	CYP2D6 EMs: C _{max} элиглустата (↑↑), AUC (↑↑) ^a Более выраженное повышение ожидается у лиц со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 IMs/PMs и при одновременном применении ингибитора CYP2D6.	Противопоказан пациентам с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, получающим мощный или умеренный ингибитор CYP2D6, а также пациентам со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 во время и в течение 2 недель после терапии итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на элиглустат: пролонгация интервалов PR, QTc и/или QRS, а также сердечные аритмии. Применять с осторожностью у лиц с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элиглустат ^c , может потребоваться снижение дозы элиглустата
Алкалоиды спорыньи	Алкалоиды спорыньи — повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказаны во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм (см. также раздел «Противомигренозные средства»)
Галантамин	Галантамин C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на галантамин ^c , может потребоваться снижение дозы галантамина
Ивакафтор	Ивакафтор C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ивакафтор ^c , может потребоваться снижение дозы ивакафтора
Лумакафтор/ ивакафтор	Ивакафтор C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Лумакафтор C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Итраконазол — снижение концентрации, степень неизвестна, но, вероятно (↓↓↓)	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Возможно снижение эффективности итраконазола, возрастает риск появления нежелательных реакции на ивакафтор ^c
Антагонисты рецепторов вазопрессина		
Кониваптан	Кониваптан C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на кониваптан/толваптан ^c
Толваптан	Толваптан C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
Мозаваптан	Мозаваптан C _{max} (↑), AUC (↑↑)	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на мозаваптан ^c , может потребоваться снижение дозы мозаваптана

* ингибиторы CYP3A4 (включая итраконазол) могут повышать концентрацию гормональных контрацептивов в плазме крови

Примечание

Среднее повышение концентрации:

↑: <100 % (< 2 раз);

↑↑: 100-400 % (≥ 2 раз и < 5 раз);

↑↑↑: 400-900 % (≥ 5 раз и < 10 раз);

↑↑↑↑: ≥ 10 раз.

Среднее снижение концентрации:

↓: < 40 %;

↓↓: 40-80 %;

↓↓↓: > 80%.

Отсутствие эффекта: ↔

Для описания эффекта (средняя колонка) указано название исходного лекарственного вещества, даже если эффект относится к активному компоненту или активному метаболиту пролекарства.

а. Для препаратов со стрелками в скобках оценка основана на механизме лекарственных взаимодействий и информации о клинических лекарственных взаимодействиях с кетоконазолом или другими мощными ингибиторами CYP3A4 и/или ингибиторами Р-гликопротеина или BCRP, а также на данных моделирования, клинических случаев и/или экспериментов *in vitro*. Для других перечисленных препаратов оценка основана на данных клинических лекарственных взаимодействий препарата с итраконазолом.

б. Параметры фармакокинетики не установлены.

с. Связанные с препаратом нежелательные лекарственные реакции представлены в соответствующей инструкции по применению.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Итраконазол не должен применяться при беременности, за исключением случаев, угрожающих жизни, и, если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода.

В доклинических исследованиях было показано, что итраконазол обладает репродуктивной токсичностью.

Данных об использовании итраконазола в период беременности недостаточно. В ходе клинического применения после регистрации были отмечены случаи врожденных аномалий. Такие случаи включали нарушения развития зрения, скелета, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, а также хромосомные нарушения и множественные пороки развития. Однако, является ли применение итраконазола причиной возникновения данных нарушений, достоверно не установлено.

Эпидемиологические данные в отношении воздействия итраконазола в первый триместр беременности, в основном у пациенток, получавших краткосрочную терапию по поводу вульвовагинальных кандидозов, не выявили повышенного риска развития врожденных аномалий по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся воздействию ни одного из известных тератогенных факторов.

Женщинам детородного возраста, принимающим итраконазол, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до

наступления первой менструации после его завершения.

Лактация

С грудным молоком выводится очень небольшое количество итраконазола. При назначении итраконазола женщинам, кормящим грудью, необходимо взвешивать предполагаемое соотношение пользы и рисков. В случае сомнений женщина должна отказаться от кормления грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния итраконазола на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой не проводились. Необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных реакции, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. раздел 4.8). При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$),

часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи;

частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность итраконазола в форме капсул изучалась в 107 открытых и двойных слепых клинических исследованиях с участием 8499 пациентов. Все 8499 пациентов хотя бы один раз приняли итраконазол в форме капсул, после чего была проведена оценка безопасности лечения.

Инфекции и инвазии

нечасто – ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко – лейкопения;

частота неизвестна – нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто – гиперчувствительность.

Нарушения со стороны нервной системы

часто – головная боль;

редко – гипестезия, парестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

редко – звон в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения

часто – боль в животе, тошнота;

нечасто – диспепсия, запор, метеоризм, диарея, рвота;

редко – дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто – гипербилирубинемия, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто – сыпь, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко – поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

нечасто – нарушение менструального цикла;

редко – эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

редко – отечный синдром.

Ниже представлен список нежелательных реакций, связанных с приемом итраконазола, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях итраконазола в форме раствора для приема внутрь и/или в форме раствора для внутривенного введения (за исключением побочных реакций, относящихся к категории «воспаление в месте инъекции», поскольку данное побочное действие является специфичным для лекарственной формы «раствор для внутривенного введения»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

анафилактические реакции.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Психические нарушения

спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

периферическая нейропатия, головокружение, сонливость.

Нарушения со стороны сердца

сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

отек легких, дисфония, кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

желудочно-кишечные расстройства.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

эриматозная сыпь, гипергидроз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

недостаточность функции почек, недержание мочи.

Общие нарушения и реакции в месте введения

генерализованные отеки, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, усталость, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные

повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации мочевины крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей общего анализа мочи.

Дети

Безопасность итраконазола в форме капсул оценивалась в 14 клинических исследованиях (4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, 9 открытых исследований и 1 исследование, имевшее открытую фазу с последующей двойной слепой) с участием 165 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В ходе исследований было отмечено, что наиболее часто встречающимися побочными реакциями были: головная боль (3,0 %), рвота (3,0 %), боль в животе (2,4 %), диарея (2,4 %), нарушение функции печени (1,2 %), тошнота (1,2 %), крапивница (1,2 %), гипотензия (1,2 %). Характер побочных реакций, встречающихся у детей, схож с тем, что наблюдается у взрослых пациентов, тем не менее, частота побочных реакций у детей выше.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационном периоде (данные получены на основании спонтанных сообщений)

Представленная частота побочных реакций основана на клиническом опыте применения итраконазола после регистрации.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко – сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

очень редко – гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы

очень редко – тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

очень редко – нарушение зрения (включая нечеткое зрение, диплопию).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

очень редко – стойкая или временная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

очень редко – хроническая сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
часто – одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень редко – тяжелое токсическое поражение печени (в том числе несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки

очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулез, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция,

светочувствительность.

Лабораторные и инструментальные данные

очень редко – повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: -

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке итраконазолом, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата.

Лечение

Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию. Итраконазол не выводится из организма при гемодиализе. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр с целью корректировки лечения при передозировке итраконазолом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола.

Код АТХ: J02AC02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Итраконазол-Эдвансд - синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, содержащее итраконазол, производное триазола. Механизм действия итраконазола заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола - основного компонента клеточной мембраны гриба, участвующего в поддержании структурной целостности мембраны. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису клетки, что и обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:

Candida spp. (включая *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Candida dubliniensis*), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, включая *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* и *Trichosporon spp.*. Итраконазол также показал активность в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporum spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichosporon spp.* и других дрожжевых и грибковых инфекций.

Candida krusei, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами *Candida*. In vitro под *Candida* несколько изолированно показывал однозначную резистентность к итраконазолу.

Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomycetes* (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Scopulariopsis spp.*

Устойчивость к азолам развивается медленно и часто является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы развития устойчивости включают в себя гиперэкспрессию гена ERG11, кодирующего фермент 14 α -диметилазу, который является основной мишенью действия азолов, и точечные мутации ERG11, приводящие к уменьшению связывания ферментов с азолами и/или к активации транспортных систем, что приводит к увеличению выведения азолов. Наблюдалась перекрестная устойчивость *Candida spp.* к препаратам группы азолов, хотя устойчивость к одному препарату этой группы необязательно означает наличие устойчивости к другим препаратам группы азолов. Сообщалось о штаммах *Aspergillus fumigatus*, устойчивых к итраконазолу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Максимальная концентрация итраконазола в плазме достигается через 2-5 ч после перорального приема. Вследствие нелинейной фармакокинетики, итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (C_{max}) итраконазола составляют: 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл соответственно после перорального введения 100 мг 1 раз в день, 200 мг 1 раз в день и 200 мг 2 раза в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16-28 ч при однократном приеме и 34-42 ч при многократном приеме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течение 7-14 дней после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. Общее среднее значение клиренса итраконазола в плазме при внутривенном введении составляет 278 мл/мин. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизации в печени.

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2-5 ч после перорального приема капсулы. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приема составляет около 55 %. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды.

Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приема препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается при приеме итраконазола в форме капсул одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приеме итраконазола в форме капсул в дозе 200 мг однократно натошак совместно с недиетической колой после предварительного приема антагониста H₂-гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием итраконазола в форме капсул при приеме только данного препарата.

Экспозиция итраконазола ниже при приеме итраконазола в виде капсул по сравнению с экспозицией итраконазола при приеме той же дозы в виде раствора для приема внутрь.

Распределение

Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к

липидам. В несвязанном виде в плазме остается только 0,2 % итраконазола. Кажущийся объем распределения > 700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в легких, почках, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2-3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в cerebrospinalной жидкости.

Биотрансформация

Как было показано в исследованиях *in vitro*, CYP3A4 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме итраконазола. Итраконазол подвергается активному метаболизму в печени с образованием множества метаболитов. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковой активностью, сопоставимой с итраконазолом. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме примерно в 2 раза превышают концентрацию итраконазола.

Элиминация

Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35 %) и калом (54 %) в течение одной недели после приема раствора для приема внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы препарата, введенной внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики ^{14}C -меченого препарата после перорального приема выведение неизмененного итраконазола с калом варьирует от 3 % до 18 % принятой дозы. Поскольку перераспределение итраконазола из тканей, содержащих кератин, является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2-4 недель после прекращения 4-недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется, по крайней мере, в течение шести месяцев после окончания 3-месячного курса лечения.

Особые категории пациентов

Нарушение функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. В ходе исследования фармакокинетики сравнивали фармакокинетические показатели пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев. У пациентов с циррозом печени при однократном приеме 100 мг итраконазола средняя максимальная концентрация итраконазола в плазме ($C_{\max}$) была значительно ниже (на 47 %), чем у здоровых пациентов. Средний период полувыведения при приеме однократной дозы был увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37 ± 17 ч по сравнению с 16 ± 5 ч для здоровых добровольцев. Средняя экспозиция итраконазола (площадь под кривой «концентрация - время», AUC) была аналогичной у пациентов с циррозом печени и у здоровых добровольцев. Данные о длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом печени отсутствуют (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Нарушение функции почек

Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уремией, у которых средний клиренс креатинина составлял $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$, системное воздействие итраконазола (AUC) было несколько ниже по сравнению с основной популяцией. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа, проводимого в амбулаторных условиях, на показатели фармакокинетики итраконазола ($T_{\max}$, $C_{\max}$ и $\text{AUC}_{0-8 \text{ ч}}$).

После однократного внутривенного введения препарата конечный период полувыведения итраконазола у пациентов с незначительным (определяется в исследовании как клиренс креатинина 50-79 мл/мин), средним (клиренс креатинина 20-49 мл/мин) или выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 20 мл/мин) сходный с таковым у здоровых людей (диапазон средних значений 42-49 ч по сравнению с 48 ч у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых добровольцев соответственно). Общая экспозиция итраконазола, на основании оценки показателя AUC была снижена у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями функции почек примерно на 30 % и 40 % соответственно, по сравнению с пациентами, у которых функция почек не нарушена.

Данные о длительном использовании итраконазола пациентами с нарушениями функции почек недоступны. Проведение диализа не влияет на период полувыведения или клиренс итраконазола или гидрокситраконазола.

Дети

Данные о фармакокинетике итраконазола у пациентов детского возраста ограничены. Клинические исследования фармакокинетики у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением итраконазола в капсулах, раствора для приема внутрь и раствора для внутривенного введения. Индивидуальные дозы препарата в форме капсул и раствора для приема внутрь варьировали от 1,5 до 12,5 мг/кг/день при приеме один или два раза в день. При приеме препарата в одной и той же суточной дозе два раза в день по сравнению с приемом один раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приеме итраконазола один раз в день. Не было зарегистрировано существенных возрастных различий показателей AUC итраконазола и его общего клиренса; в редких случаях наблюдалась незначительная взаимосвязь между возрастом пациентов и значениями объема распределения препарата, C_{max} и конечного периода полувыведения. Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

пропилпарагидроксибензоат натрия
метилпарагидроксибензоат натрия
сахароза
сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная)
гипромеллоза (HPMC E5)

Капсула твердая желатиновая № 0

Крышечка капсулы

краситель бриллиантовый голубой
краситель эритрозин
титана диоксид
желатин
вода очищенная

Корпус капсулы

краситель эритрозин
титана диоксид
желатин
вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в стрип из алюминиевой фольги.

По 1, 3, 6 или 10 стрипов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

По 10 капсул в блистер из пленки ПВХ или импортной, и алюминиевой фольги.

По 1, 3, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

По 30, 60 или 100 капсул в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия.

1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Итраконазол-Эдвансд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>