

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

Итраконазол-ЛекТ, 100 мг, капсулы.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: итраконазол.

Каждая капсула содержит 100 мг итраконазола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из корпуса и крышечки белого цвета.

Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета с желтоватым или коричневатым оттенком.

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

Препарат показан к применению у взрослых и детей старше 3 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 применения**

Режим дозирования:

| Показание                                                                                                                                                                                                                                                                    | Доза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |             |             | (последовательность 0003) Продолжительность лечения                                                                |                                                                       |             |             |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Вульвовагинальный кандидоз                                                                                                                                                                                                                                                   | 200 мг 2 раза в сутки<br>или<br>200 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |             |             | 1 день<br>или<br>3 дня                                                                                             |                                                                       |             |             |             |
| Отрубевидный лишай                                                                                                                                                                                                                                                           | 200 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |             |             | 7 дней                                                                                                             |                                                                       |             |             |             |
| Дерматомикозы гладкой кожи                                                                                                                                                                                                                                                   | 200 мг 1 раз в сутки<br>или<br>100 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 |             |             | 7 дней<br>или<br>15 дней                                                                                           |                                                                       |             |             |             |
| Поражения<br>высококератинизированных<br>областей кожного покрова,<br>таких как кисти рук и стопы                                                                                                                                                                            | 200 мг 2 раз в сутки<br>или<br>100 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 |             |             | 7 дней<br>или<br>30 дней                                                                                           |                                                                       |             |             |             |
| Кандидоз слизистой оболочки<br>полости рта                                                                                                                                                                                                                                   | 100 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |             |             | 15 дней                                                                                                            |                                                                       |             |             |             |
| Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов со СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |             |             |                                                                                                                    |                                                                       |             |             |             |
| Грибковый кератит                                                                                                                                                                                                                                                            | 200 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |             |             | 21 день<br>Длительность лечения может<br>быть скорректирована в<br>зависимости от улучшения<br>клинической картины |                                                                       |             |             |             |
| Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными и плесневыми грибами                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |             |             |                                                                                                                    |                                                                       |             |             |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              | Дозы и продолжительность лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |             |             |                                                                                                                    |                                                                       |             |             |             |
| Онихомикозы –<br>пульс-терапия                                                                                                                                                                                                                                               | Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы препарата Итраконазол-ЛекТ два раза в сутки (по 200 мг два раза в сутки) в течение одной недели. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей. |                                                                 |             |             |                                                                                                                    |                                                                       |             |             |             |
| Локализация<br>онихомикозов                                                                                                                                                                                                                                                  | 1-я<br>нед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2-я<br>нед.                                                     | 3-я<br>нед. | 4-я<br>нед. | 5-я<br>нед.                                                                                                        | 6-я<br>нед.                                                           | 7-я<br>нед. | 8-я<br>нед. | 9-я<br>нед. |
| Поражение ногтевых<br>пластинок пальцев стоп с<br>поражением или без<br>поражения ногтевых<br>пластинок пальцев кистей                                                                                                                                                       | 1-й курс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Недели, свободные<br>от приема<br>препарата<br>Итраконазол-ЛекТ |             |             | 2-й курс                                                                                                           | Недели, свобод-<br>ные от приема<br>препарата<br>Итраконазол-<br>ЛекТ |             |             | 3-й курс    |
| Поражение ногтевых<br>пластинок кистей                                                                                                                                                                                                                                       | 1-й курс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Недели, свободные<br>от приема<br>препарата<br>Итраконазол-ЛекТ |             |             | 2-й курс                                                                                                           |                                                                       |             |             |             |
| Онихомикозы – непрерывное<br>лечение                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Доза                                                            |             |             |                                                                                                                    | Продолжительность<br>лечения                                          |             |             |             |
| Поражение ногтевых пластинок стоп<br>с поражением или без поражения<br>ногтевых пластинок кистей                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | По 200 мг в сутки                                               |             |             |                                                                                                                    | 3 месяца                                                              |             |             |             |

Выведение препарата Итраконазол-ЛекТ 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 2 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 2 раза в сутки | 8 месяцев                          |                                                                                                          |
| Бластомикоз                    | от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 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 паракокцидиоидомикоза у пациентов со 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

##### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении итраконазола в капсулах для лечения пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать препарат Итраконазол-ЛекТ, 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.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

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 для лечения детей ограничены. Применение препарата Итраконазол-ЛекТ, капсулы, для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск.

#### Способ применения:

Внутрь, сразу после приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая.

### **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);
- Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность (за исключением случаев, угрожающих жизни, и, если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода) и грудное вскармливание.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью принимать препарат:

- при циррозе печени;
- при тяжелых нарушениях функции печени и почек;
- при гиперчувствительности к другим азолам;
- у пожилых пациентов;
- у детей;
- пациентам с сахарным диабетом следует обратить внимание на содержание сахарозы в составе и принимать препарат с осторожностью.

*Влияние на деятельность сердца:* в исследованиях на здоровых добровольцах лекарственной формы итраконазола раствор для в/в введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для лекарственных форм для приёма внутрь неизвестна.

Итраконазол обладает отрицательным инотропным действием. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности, связанных с приёмом итраконазола. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности; при меньших суточных дозах такой закономерности не было выявлено. 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 серьёзность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражение клапанов, обструктивная болезнь лёгких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отёками). Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков приём 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 приём 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 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 приёма внутрь, чем в форме капсул, даже при приёме 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 приёма лекарственных препаратов (например, лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию) рекомендуется принимать итраконазол в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола) (см. раздел 4.5). 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 препараты, 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 или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приёма других препаратов не следует назначать лечение препаратом Итраконазол-ЛекТ, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск поражения печени. Рекомендуется проводить наблюдение за уровнем лабораторных параметров функции печени у пациентов с уже имеющимися нарушениями 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 крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

*Нарушения функции почек:* данные по применению препарата у пациентов с нарушениями почек ограничены, у некоторых пациентов с недостаточностью функции почек экспозиции итраконазола может быть снижена. Поэтому таким пациентам следует назначать препарат с осторожностью. Рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

*Пациенты с иммунодефицитом:* биодоступность итраконазола при пероральном приёме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов со 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) препарата Итраконазол-ЛекТ, его применение не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу для жизни пациентов.

*Пациенты со СПИДом:* лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии у пациентов с вирусом иммунодефицита человека, имеющих СПИД, у которых существует риск рецидива, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций.

*Применение в педиатрической практике:* поскольку клинических данных о применении итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза от лечения превосходит потенциальный риск.

*Женщинам детородного возраста,* принимающим препарат Итраконазол-ЛекТ, 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 приёмом препарата Итраконазол-ЛекТ.

*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 приёма с хинидином (см. раздел 4.3). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии итраконазолом, однако у некоторых пациентов потеря слуха была 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 приёма 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 более 250 нг/мл достигались приблизительно у 50 % пациентов старше 16 лет и не достигались ни у одного пациента моложе 16 лет. При отсутствии ответа на терапию препаратом Итраконазолом-ЛекТ 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.

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 исчерпывающим, 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 преимущественно изоферментом CYP3A4. Другие лекарственные препараты, которые также метаболизируются с участием данного изофермента или изменяют его активность, 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 гидросиитраконазол 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 приёме 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 в 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. Этот 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 серьёзных 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 взаимодействий 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. комментарии)                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Альфа-блокаторы</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Алфузозин<br>Силодозин<br>Тамсулозин                                   | Алфузозин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Силодозин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Тамсулозин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                    | Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций <sup>c</sup> , связанных с алфузозином/силодозинном/тамсулозином.                                                  |
| <b>Анальгетики</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Алфентанил<br>Бупренорфин (в/в и подязычно)<br>Оксикодон<br>Суфентанил | Алфентанил AUC ( $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Бупренорфин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br><br>Оксикодон $C_{max}$ $\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow$<br>Суфентанил – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup> | Принять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на анальгетики <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы алфентанила/бупренорфина/оксикодона/суфентанила.                                              |
| Фентанил                                                               | Фентанил в/в AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Фентанил в других формах – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                         | Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанил <sup>c</sup> .                                                                                         |
| Левацетилметадол (левометадил)                                         | Левацетилметадол $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                            | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на левацетилметадол: пролонгация интервала QT и тахикардия по типу «пируэт».                                         |
| Метадон                                                                | (R)-метадон $C_{max}$ ( $\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                 | 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 тахикардия по типу «пируэт». |
| <b>Противоаритмические средства</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Дигоксин                                                               | Дигоксин $C_{max}$ $\uparrow$ , AUC $\uparrow$                                                                                                                                                                                                                                                        | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления                                                                                                                                                                                   |

|                               |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                            | <p>нежелательных реакций на дигоксин, может потребоваться снижение дозы дигоксина<sup>c</sup></p>                                                                                                                                     |
| Дизопирамид                   | Дизопирамид – повышение концентрации ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a,b</sup>                                                                                                 | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дизопирамид: серьёзные аритмии, включая тахикардию по типу «пируэт».                                        |
| Дофетилид                     | Дофетилид $C_{max}$ ( $\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дофетилид: серьёзные желудочковые аритмии, включая тахикардию по типу «пируэт».                             |
| Дронедарон                    | Дронедарон $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                       | 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 $C_{max}$ $\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow$                                                                                                                      | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на хинидин: пролонгация интервала QT, тахикардия по типу «пируэт», гипотензия, спутанность сознания и делирий. |
| <b>Антибиотики</b>            |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Бедаквалин                    | Бедаквалин $C_{max}$ ( $\leftrightarrow$ ), AUC ( $\uparrow$ ) в течение 2 недель, один раз в сутки бедаквалина <sup>a</sup>                                               | Не рекомендуется в течение более чем 2 недель в любой момент лечения бедаквалином в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на бедаквалин <sup>c</sup> .                                                             |
| Ципрофлоксацин<br>Эритромицин | Итраконазол $C_{max}$ $\uparrow$ , AUC $\uparrow$                                                                                                                          | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.                                                                                       |
| Кларитромицин                 | <p>Кларитромицин – повышение концентрации (степень неизвестна)<sup>a,b</sup>.</p> <p>Итраконазол <math>C_{max}</math> <math>\uparrow</math>, AUC <math>\uparrow</math></p> | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и /или кларитромицин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или кларитромицина.                               |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Деламанид                                           | Деламанид – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                          | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на деламанид/триметрексат, может потребоваться снижение дозы итраконазола <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Триметрексат                                        | Триметрексат – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Изониазид                                           | Изониазид: концентрация итраконазола (↓↓↓) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                       | Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом, может быть снижена эффективность итраконазола.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Рифампицин                                          | Рифампицин: AUC итраконазола ↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Рифабутин                                           | Рифабутин – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup><br>Итраконазол C <sub>max</sub> ↓↓, AUC ↓↓                                                                                                                                               | Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Возможно снижение эффективности итраконазола и повышение риска появления нежелательных реакций на рифабутин <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Телитромицин                                        | У здоровых добровольцев: телитромицин C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑<br>При тяжёлом нарушении функции почек: телитромицин AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>При тяжёлом нарушении функции печени: телитромицин – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup> . | Противопоказан пациентам с тяжёлым 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 тахикардию по типу «пируэт».<br>У других пациентов следует применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на телитромицин, может потребоваться снижение дозы телитромицина <sup>c</sup> . |
| <b>Антикоагулянты и антитромботические средства</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Апиксабан<br>Ривароксабан<br>Ворапаксар             | Апиксабан C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Ривароксабан C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑-↑↑) <sup>a</sup><br>Ворапаксар C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                     | Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на апиксабан/ривароксабан/ворапаксар <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Кумарины<br>(например, варфарин)                    | Кумарины (например, варфарин) – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                      | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на кумарины/цилостазол, может потребоваться снижение дозы кумаринов/цилостазола <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Цилостазол                                          | Цилостазол C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Дабигатран                                          | Дабигатран C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                         | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дабигатран, может потребоваться снижение дозы дабигатрана <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тикагрелор                                                          | Тикагрелор $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                                         | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на тикагрелор, например кровотечений.                                                                               |
| <b>Противосудорожные средства</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Карбамазепин                                                        | Концентрация карбамазепина ( $\uparrow$ ) <sup>a,b</sup><br>Концентрация итраконазола ( $\downarrow\downarrow$ ) <sup>a,b</sup>                                                                                      | 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 <sup>c</sup> . |
| Фенобарбитал<br>Фенитоин                                            | Фенобарбитал: концентрация итраконазола ( $\downarrow\downarrow\downarrow$ ) <sup>a,b</sup><br>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.                                                                                          |
| <b>Противодиабетические средства</b>                                |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Репаглинид<br>Саксаглиптин                                          | Репаглинид $C_{max}$ $\uparrow$ , AUC $\uparrow$<br>Саксаглиптин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                           | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на репаглинид/саксаглиптин, может потребоваться снижение дозы репаглинида/саксаглиптина <sup>c</sup>                                                       |
| <b>Антигельминтные, противогрибковые и антипротозойные средства</b> |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Артемизинин<br>Люмефантрин<br>Хинин                                 | Артемизинин $C_{max}$ ( $\uparrow\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Люмефантрин $C_{max}$ ( $\uparrow$ ), AUC ( $\uparrow$ ) <sup>a</sup><br>Хинин $C_{max}$ $\leftrightarrow$ , AUC $\uparrow$ | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на артемизинин/люмефантрин/хинин <sup>c</sup> . Специфические действия описаны в инструкциях по применению.                                                |
| Галофантрин                                                         | Галофантрин – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                             | 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 ( $\uparrow\uparrow\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                                        | 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 ( $\uparrow$ ) <sup>a</sup>                                                                                                                                       | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на празиквантел, может потребоваться                                                                                                                       |

|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | снижение дозы празиквантела <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                 |
| <b>Антигистаминные средства</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |
| Астемизол                                                                                                             | Астемизол $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на астемизол: пролонгация интервала QT, тахикардия по типу «пируэт» и другие желудочковые аритмии.  |
| Биластин<br>Эбастин<br>Рупатадин                                                                                      | Биластин $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Эбастин $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑<br>Рупатадин – повышение концентрации (↑↑↑↑) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                          | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на биластин/эбастин, рупатадин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы биластина/эбастина, рупатадина.                            |
| Мизоластин                                                                                                            | Мизоластин $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 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) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                               | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на терфенадин: пролонгация интервала QT, тахикардия по типу «пируэт» и другие желудочковые аритмии. |
| <b>Противомигренозные средства</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |
| Элетриптан                                                                                                            | Элетриптан $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элетриптан <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы элетриптана.                                                                |
| Алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин)                                         | Алкалоиды спорыньи – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм.                                                          |
| <b>Противоопухолевые препараты</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |
| Бортезомиб<br>Брентуксимаб<br>ведотин<br>Бусульфан<br>Эрлотиниб<br>Гефитиниб<br>Иматиниб<br>Иксабепилон<br>Нинтеданиб | Бортезомиб AUC (↑) <sup>a</sup><br>Брентуксимаб ведотин AUC (↑) <sup>a</sup><br>Бусульфан $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Эрлотиниб $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Гефитиниб $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Иматиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Иксабепилон $C_{max}$ (↔), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Нинтеданиб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы противоопухолевого препарата.                              |

|                                                          |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Панобиностат                                             | Панобиностат $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Понатиниб                                                | Понатиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Руксолитиниб                                             | Руксолитиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Сонидегиб                                                | Сонидегиб $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Вандетаниб                                               | Вандетаниб $C_{max}$ ↔, AUC ↑                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Иделалисиб                                               | Иделалисиб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Итраконазол – повышение концентрации в сыворотке (степень неизвестна) <sup>a,b</sup> | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или иделалисиб <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или иделалисиба.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Акситиниб                                                | Акситиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                         | <p>Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты<sup>c</sup>.</p> <p>Дополнительно:<br/>           Для кабазитаксела, даже если изменения параметров фармакокинетики не достигали статистической значимости в исследовании лекарственного взаимодействия с низкими дозами кетоназола, наблюдалась высокая вариативность результатов.<br/>           Для ибрутиниба специфические действия описаны в инструкции по применению.</p> |
| Бозутиниб                                                | Бозутиниб $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Кабазитаксел                                             | Кабазитаксел $C_{max}$ (↔), AUC (↔) <sup>a</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Кабозантиниб                                             | Кабозантиниб $C_{max}$ (↔), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Церитиниб                                                | Церитиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Кобиметиниб                                              | Кобиметиниб $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Кризотиниб                                               | Кризотиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дабрафениб                                               | Дабрафениб AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дазатиниб                                                | Дазатиниб $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Доцетаксел                                               | Доцетаксел AUC (↔-↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ибрутиниб                                                | Ибрутиниб $C_{max}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Лапатиниб                                                | Лапатиниб $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нилотиниб                                                | Нилотиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Олапариб                                                 | Олапариб $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Пазопаниб                                                | Пазопаниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Сунитиниб                                                | Сунитиниб $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Трабектедин                                              | Трабектедин $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Трастузумаб эмтанзин                                     | Трастузумаб эмтанзин – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Алкалоиды барвинка                                       | Алкалоиды барвинка – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Регорафениб                                              | AUC регорафениба (↓↓ по данным для активного компонента) <sup>a</sup>                                                                  | 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) <sup>a,b</sup>                                       | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на иринотекан: потенциально угрожающая жизни миелосупрессия и диарея.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Антипсихотики, анксиолитики и снотворные средства</b> |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Алпразолам                                               | Алпразолам $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑                                                                                                         | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на антипсихотики, анксиолитики или снотворные <sup>c</sup> , может потребоваться снижение доз этих препаратов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Арипипразол                                              | Арипипразол $C_{max}$ ↑, AUC ↑                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Бротизолам                                               | Бротизолам $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Буспирон                                                 | Буспирон $C_{max}$ ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Карипразин                                               | Карипразин (↑↑) <sup>a,b</sup>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Галоперидол                                              | Галоперидол $C_{max}$ ↑, AUC ↑                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мидазолам (в/в)<br><br>Пероспирон<br>Кветиапин<br>Рамелтеон<br>Рисперидон<br><br>Суворексант<br>Зопиклон | Мидазолам (в/в) – повышение концентрации (↑↑) <sup>b</sup><br>Пероспирон $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Кветиапин $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup><br>Рамелтеон $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Рисперидон – повышение концентрации ↑ <sup>b</sup><br>Суворексант $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Зопиклон $C_{max}$ ↑, AUC ↑ |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Луразидон                                                                                                | Луразидон $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на луразидон: гипотензия, циркуляторный коллапс, тяжёлые экстрапиримидные симптомы, судороги.               |
| Мидазолам (перорально)                                                                                   | Мидазолам $C_{max}$ ↑-↑↑, 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 (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 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 тахикардией по типу «пируэт». |
| Сертиндол                                                                                                | Сертиндол – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на сертиндол: пролонгация интервала QT и тахикардия по типу «пируэт»                                        |
| 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, ангиоотёк, апноэ и кома.                                         |
| <b>Противовирусные средства</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Асунапревир (с усилением)<br>Тенофовира дизопроксила фумарат (TDF)                                       | Асунапревир $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup><br><br>Тенофовир – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                             | Применять с осторожностью; специфические действия описаны в инструкции по применению противовирусного препарата.                                                                                                                   |
| Боцепревир                                                                                               | Боцепревир $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Применять с осторожностью,                                                                                                                                                                                                         |

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

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | инструкции по применению                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | глекапревира/пибрентасвира.                                                                                                                                                                                                                                              |
| Индинавир                                                                                 | Концентрация итраконазола $\uparrow^b$<br>Индинавир $C_{max} \leftrightarrow$ , AUC $\uparrow$                                                                                                                                                                                                               | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или индинавир <sup>c</sup> , может потребоваться снижение доз итраконазола и/или индинавира.                                                                            |
| Маравирок                                                                                 | Маравирок $C_{max} (\uparrow\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow\uparrow)^a$                                                                                                                                                                                                                                  | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций <sup>c</sup> . Может потребоваться снижение дозы маравирока.                                                                                                                             |
| Комбинация:<br>Омбитасвир/<br>Паритапревир/<br>Ритонавир/с<br>Дасабувиром или<br>без него | Итраконазол $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow)^a$<br>Омбитасвир $C_{max} (\leftrightarrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$<br>Паритапревир $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow)^a$<br>Ритонавир $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$<br>Дасабувир $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$ | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или противовирусные средства <sup>c</sup> . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкциях по применению этих препаратов. |
| Ритонавир                                                                                 | Итраконазол $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow)^a$<br>Ритонавир $C_{max} (\leftrightarrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$                                                                                                                                                                                  | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или ритонавир <sup>c</sup> . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению ритонавира.                      |
| Саквинавир                                                                                | Саквинавир (без усиления) $C_{max} \uparrow\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow\uparrow$<br>Итраконазол (с усиленным саквинавиром) $C_{max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow)^a$                                                                                                                            | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или саквинавир <sup>c</sup> . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению саквинавира.                    |
| Симепревир                                                                                | Симепревир $C_{max} (\uparrow\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow\uparrow)^a$                                                                                                                                                                                                                                 | Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.                                                                                                                                                                                              |
| <b>Бета-блокаторы</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Надолол                                                                                   | Надолол $C_{max} \uparrow\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow$                                                                                                                                                                                                                                                  | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на надолол <sup>c</sup> . Может потребоваться снижение дозы надолола.                                                                                                                    |
| <b>Блокаторы кальциевых каналов</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Бепридил                                                                                  | Бепридил – повышение концент-                                                                                                                                                                                                                                                                                | Противопоказан во время и в течение                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | рации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                               | 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) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                    |                        | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или дилтиазем <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или дилтиазема.                                   |
| Фелодипин<br>Лерканидипин<br>Нисолдипин                                                                                  | Фелодипин $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Лерканидипин AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup><br>Нисолдипин $C_{max}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                        |                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дигидропиридины: гипотензия и периферический отек.                                                     |
| Другие дигидропиридины<br><br>Верапамил                                                                                  | Дигидропиридины – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup><br>Верапамил – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                  |                        | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигидропиридины/верапамил <sup>c</sup> , может потребоваться снижение доз дигидропиридинов/верапамила.                                        |
| <b>Различные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Алискирен<br>Риоцигулат<br>Силденафил (для лечения лёгочной гипертензии)<br>Тадалафил (для лечения лёгочной гипертензии) | Алискирен $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Риоцигулат $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Силденафил/тадалафил – повышение концентрации (степень неизвестна, но эффект может быть более выраженным, чем сообщено для урологических средств) <sup>a,b</sup> |                        | Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом <sup>c</sup> . Повышен риск появления нежелательных реакций на сердечно-сосудистый препарат.                                                          |
| Бозентан<br>Гуанфацин                                                                                                    | Бозентан $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Гуанфацин $C_{max}$ (↑) AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                         |                        | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на бозентан/гуанфацин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы бозентана/гуанфацина.                                                     |
| Ивабрадин                                                                                                                | Ивабрадин $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                        |                        | 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 (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                         |                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на рано-                                                                                                  |

|                                           |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                                                                                                        | лазин, таких как пролонгация интервала QT и почечная недостаточность.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Контрацептивные средства*</b>          |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Диеногест<br>Улипристал                   | Диеногест $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Улипристал $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                    | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на контрацептивные средства <sup>c</sup> ; специфические действия указаны в инструкциях по применению диеногеста/улипристала.                                                                      |
| <b>Диуретики</b>                          |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Эплеренон                                 | Эплеренон $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на эплеренон, таких как гиперкалиемия и гипотензия.                                                                                                         |
| <b>Желудочно-кишечные средства</b>        |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Апрепитант<br>Лоперамид<br>Нетупитант     | Апрепитант AUC (↑↑↑) <sup>a</sup><br>Лоперамид $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑<br>Нетупитант $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на апрепитант/лоперамид/нетупитант <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы апрепитанта/лоперамида. Специфические действия для нетупитанта представлены в инструкции.                      |
| Цизаприд                                  | Цизаприд – повышение концентрации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                  | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на цизаприд, таких как тяжёлые сердечно-сосудистые явления, включая пролонгацию интервала QT, серьёзные желудочковые аритмии и тахикардию по типу «пируэт». |
| Домперидон                                | Домперидон $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑                                                                                        | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на домперидон, таких как тяжёлые желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть.                                                                         |
| Средства для снижения кислотности желудка | Итраконазол $C_{max}$ ↓↓, AUC ↓↓                                                                                       | 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 нейтрати-<br>зующими кислоту средствами, на-<br>пример алюминия гидроксидом, их<br>следует принимать по крайней мере<br>за 2 часа до и через 2 часа после<br>приёма капсул итраконазола (см.<br>раздел 4.4.) |
| Налоксегол                             | Налоксегол $C_{\max}$ (↑↑↑), AUC(↑↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                 | Противопоказан во время и в течение<br>2 недель после лечения итра-<br>коназолом. Повышен риск появления<br>нежелательных реакций на нало-<br>ксегол, таких как симптомы отмены<br>опиоидов.                                       |
| <i>Saccharomyces<br/>boulardii</i>     | <i>S. boulardii</i> – снижение колонизации<br>(степень неизвестна).                                                                                                 | Не рекомендуется во время и 2<br>недели после лечения итраконазолом.<br>Эффективность <i>S.boulardii</i> может<br>быть снижена.                                                                                                    |
| <b>Иммуносупрессоры</b>                |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Будесонид                              | Будесонид (для ингаляций)<br>$C_{\max}$ ↑, AUC ↑↑; будесонид (другие<br>формы) – повышение концент-<br>рации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup>                    | Применять с осторожностью, наблю-<br>дать на предмет появления нежела-<br>тельных реакций на иммуно-<br>супрессоры, может потребоваться<br>снижение дозы иммуносупрессора.                                                         |
| Циклесонид                             | Циклесонид (для ингаляций)<br>$C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Циклоспорин                            | Циклоспорин (в/в) – повышение<br>концентрации ↔ - ↑ <sup>b</sup><br>Циклоспорин (другие формы) –<br>повышение концентрации (степень<br>неизвестна) <sup>a,b</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Дексаметазон                           | Дексаметазон $C_{\max}$ ↔ (в/в) ↑ (перо-<br>рально), AUC ↑↑ (в/в, перорально)                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Флутиказон                             | Флутиказон (для ингаляций) –<br>повышение концентрации ↑↑ <sup>b</sup><br>Флутиказон (назальная форма) –<br>повышение концентрации (↑) <sup>a,b</sup>               |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Метилпреднизолон                       | Метилпреднизолон (перорально)<br>$C_{\max}$ ↑-↑↑, AUC ↑↑                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Такролимус                             | Метилпреднизолон (в/в) AUC (↑↑)<br>Такролимус (в/в) – повышение<br>концентрации ↑ <sup>b</sup><br>Такролимус (перорально)<br>$C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Темсиролимус                           | Темсиролимус (в/в)<br>$C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Эверолимус<br>Сиролимус<br>(рапамицин) | Эверолимус $C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup><br>Сиролимус $C_{\max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>                                                           | Не рекомендуется во время и в<br>течение 2 недель после лечения итра-<br>коназолом <sup>c</sup> . Повышен риск появле-<br>ния нежелательных реакций на<br>эверолимус/сиролимус.                                                    |

| Препараты, регулирующие уровни липидов                                                       |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аторвастатин                                                                                 | Аторвастатин<br>$C_{\max} \leftrightarrow - \uparrow\uparrow$ , AUC $\uparrow\text{--}\uparrow\uparrow$                                                                                             | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на аторвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиз и отклонения лабораторных параметров функции печени.           |
| Ломитапид                                                                                    | Ломитапид<br>$C_{\max} (\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow)^a$                                                                                             | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ломитапид, таких как печёночная токсичность и тяжёлая желудочно-кишечные реакция.                            |
| Ловастатин<br>Симвастатин                                                                    | Ловастатин $C_{\max} \uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$<br>Симвастатин $C_{\max} \uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ , AUC $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ | 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. |
| 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 $(\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow)^a$                                                                                                                       | Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на салметерол <sup>c</sup> .                                                                                            |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ребоксетин<br>Венлафаксин                                                                    | Ребоксетин $C_{\max} (\leftrightarrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$<br>Венлафаксин $C_{\max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$                                                                              | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ребоксетин/венлафаксин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение доз ребоксетина/венлафаксина.                                                    |
| Урологические препараты                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Аванафил                                                                                     | Аванафил $C_{\max} (\uparrow\uparrow)$ , AUC $(\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow)^a$                                                                                                                 | Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на аванафил, таких как приапизм, нарушение зрения и внезапная потеря слуха.                                     |
| Дапоксетин                                                                                   | Дапоксетин $C_{\max} (\uparrow)$ , AUC $(\uparrow)^a$                                                                                                                                               | Противопоказан во время и в течение                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 недель после лечения итра-<br>коназолом. Повышен риск появления<br>нежелательных реакций на дапоксе-<br>тин, таких как ортостатическая<br>гипотензия и визуальные эффекты.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Дарифенацин<br>Варденафил                                                                                                                                                                                                               | Дарифенацин<br>$C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑-↑↑↑↑) <sup>a</sup><br>Варденафил $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Не рекомендуется во время и 2<br>недели после лечения итраконазолом.<br>Повышен риск появления нежела-<br>тельных реакций на дарифенацин/<br>варденафил <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Дутастерид<br><br>Имидафенацин<br>Оксибутидин<br><br>Силденафил (эрек-<br>тильная дисфункция)<br>Тадалафил (эрек-<br>тильная дисфункция<br>и доброкачественная<br>гиперплазия пред-<br>стательной железы)<br>Толтеродин<br><br>Уденафил | Дутастерид – повышение концент-<br>рации (степень неизвестна) <sup>a,b</sup><br><br>Имидафенацин $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Оксибутидин – повышение кон-<br>центрации ↑ <sup>b</sup><br><br>Силденафил $C_{max}$ (↑↑),<br>AUC (↑↑-↑↑↑↑) <sup>a</sup><br>Тадалафил $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br><br>Толтеродин $C_{max}$ (↑-↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>у лиц со слабым метаболизмом<br>CYP2D6<br>Уденафил $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> | Применять с осторожностью, наблю-<br>дать на предмет появления нежела-<br>тельных реакций на урологические<br>препараты <sup>c</sup> , может потребоваться<br>снижение дозы урологического<br>препарата. Специфические действия<br>по дутастериду указаны в<br>инструкции по его применению. Для<br>силденафила и тадалафила см. раздел<br>4.4.                                                                                                                                                             |
| Фезотеродин                                                                                                                                                                                                                             | Фезотеродин $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Противопоказан пациентам с нару-<br>шением функции печени или почек<br>от средней до тяжёлой степени<br>тяжести во время и в течение 2<br>недель после лечения итраконазолом.<br>Повышен риск появления нежела-<br>тельных реакций на фезотеродин,<br>таких как тяжёлые антихолинер-<br>гические эффекты. Применять с<br>осторожностью у других пациентов:<br>наблюдать на предмет появления<br>нежелательных реакций на фезотеро-<br>дин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение<br>дозы фезотеродина. |
| Солифенацин                                                                                                                                                                                                                             | Солифенацин $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Противопоказан пациентам с нару-<br>шением функции почек тяжёлой<br>степени или с нарушением функции<br>печени от средней тяжести до тяжё-<br>лой степени во время и в течение 2<br>недель после лечения итраконазолом.<br>Повышен риск появления нежела-<br>тельных реакций на солифенацин:                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          | антихолинергические эффекты и<br>продлонгация интервала QT. Применять с осторожностью у других пациентов, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на солифенацин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы солифенацина.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Другие препараты и лекарственные средства</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Алитритиноин (перорально)<br>Каберголин<br>Каннабиоиды<br><br>Цинакалцет | Алитритиноин C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup><br>Каберголин C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Каннабиоиды – повышение концентрации, степень неизвестна, но вероятно (↑↑) <sup>a</sup><br>Цинакалцет C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на алитритиноин/каберголин/каннабиоиды/цинакалцет, может потребоваться снижение доз этих препаратов <sup>c</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Колхицин                                                                 | Колхицин C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                     | 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 <sup>c</sup> .                                                                                                                |
| Элиглулат                                                                | CYP2D6 EMs: C <sub>max</sub> элиглулата (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>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 элиглулат: продлонгация 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 элиглулат <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы элиглулата. |
| Алкалоиды спорыньи                                                       | Алкалоиды спорыньи – повышение концентрации (степень                                                                                                                                                                                                                     | Противопоказаны во время и в течение 2 недель после лечения итра-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | неизвестна) <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                    | коназолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм (см. также раздел «Противомигренозные средства»).                                                                          |
| Галантамин                                 | Галантамин $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>                                                                                                                                | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на галантамин <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы галантамина.                                                                  |
| Ивакафтор                                  | Ивакафтор $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                                                                              | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ивакафтор <sup>c</sup> , может потребоваться снижение дозы ивакафтора.                                                                    |
| Лумакафтор/<br>ивакафтор                   | Ивакафтор $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup><br>Лумакафтор $C_{max}$ (↔), AUC (↔) <sup>a</sup><br>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 реакций на ивакафтор <sup>c</sup> . |
| <b>Антагонисты рецепторов вазопрессина</b> |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                              |
| Кониваптан<br>Толваптан                    | Кониваптан $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup><br>Толваптан $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>                                                                        | Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на кониваптан/толваптан <sup>c</sup> .                                                                        |
| Мозаваптан                                 | Мозаваптан $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑                                                                                                                                                | Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на мозаваптан <sup>c</sup> , 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 P-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-ЛекТ 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 препарата 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 1 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 препарат Итраконазол-ЛекТ, 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 препарата Итраконазол-ЛекТ женщинам, кормящим грудью, необходимо взвешивать предполагаемое соотношение пользы и рисков. В случае сомнений женщина должна отказаться от кормления грудью.

#### Фертильность

Исследования влияния итраконазола на фертильность человека не проводилось.

в исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность итраконазола.

### **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 реакций, 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

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота не известна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность итраконазола в капсулах изучалась в 107 открытых и двойных слепых клинических исследованиях с участием 8499 пациентов. Все 8499 пациентов хотя бы один раз приняли итраконазол в капсулах, 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 желёз:* нечасто – нарушение менструального цикла; редко – эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* редко – отёчный синдром.

Ниже представлен список нежелательных реакций, связанных с приёмом итраконазола, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях итраконазола в форме раствора для приёма внутрь и/или в форме раствора для в/в введения (за исключением побочных реакций, относящихся к категории «воспаления в месте введения», поскольку данные побочные реакции являются специфичными для лекарственной формы «раствор для внутривенного введения»).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* гранулоцитопения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактикоидные реакции.

*Нарушения метаболизма и питания:* гипергликемия; гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомagnesия.

*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:* отёк лёгких, 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:* эритематозная 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 отёки, отёк 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 в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей общего анализа мочи.

#### Дети

Безопасность итраконазола в капсулах 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 нежелательными 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.

Побочные действия, 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 отёк, анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень редко – гипертриглицеридемия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень редко – тремор.

*Нарушение со стороны органа зрения:* очень редко – нарушение зрения (включая диплопию, нечёткое зрение).

*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 – отдышка.

*Желудочно-кишечные нарушения:* очень редко – панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко – тяжёлое токсическое поражение печени (в том числе несколько случаев острой печёночной недостаточности с летальным исходом).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулёз, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция, светочувствительность.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень редко – повышение активности креатинфосфокиназы крови.

#### Сообщение 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 реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке итраконазолом, 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 препаратом Итраконазол-ЛекТ.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC02.

### Механизм действия

Итраконазол-ЛекТ – 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.

#### Фармакодинамические эффекты

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами: *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*); *Aspergillus spp.*; *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, включая, *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon spp.*

Итраконазол также показал активность в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporum spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton spp.* и других дрожжевых и грибковых инфекций.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами *Candida*. *In vitro* род *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 14а-деметилазу, 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 не обязательно 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 в течение 2-5 ч после перорального приёма. Вследствие нелинейной фармакокинетики, итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приёме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения  $C_{max}$  итраконазола составляет 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, 200 мг 2 раза в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16-28 ч при однократном приёме и 34-42 ч при многократном приёме. 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 приёма внутрь. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2-5 часов после

перорального приёма. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приёма составляет около 55 %. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приёме капсул сразу после приёма еды. Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приёма препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается при приёме одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приёме итраконазола в дозе 200 мг однократно натошак совместно с недиетической колой после предварительного приёма антагониста H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием итраконазола при приёме только данного препарата.

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

#### Распределение

Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к липидам. В несвязанном виде в плазме крови остаётся только 0,2 % итраконазола. Кажущийся объём распределения более 700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в лёгких, почках, костях, желудке, селезенке и мышцах, в 2-3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме крови, при этом концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме крови. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в цереброспинальной 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 крови 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 приёма раствора для приёма внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы препарата, введенной внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики <sup>14</sup>C-меченого препарата после перорального приёма выведение неизмененного итраконазола через кишечник варьирует от 3% до 18 % от 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-х 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 6 месяцев после окончания 3х-месячного курса лечения.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

##### Почечная недостаточность

Данные о приёме внутрь итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уреимией, у которых средний клиренс креатинина составлял 13 мл/мин х 1,73 м<sup>2</sup>, AUC итраконазола 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 (время достижения максимальной концентрации T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-8ч</sub>).

После однократного внутривенного введения препарата конечный период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) итраконазола у пациентов с незначительным (определяется в исследовании как клиренс креатинина (КК) 50-79 мл/мин), средним (КК 20-49 мл/мин) или выраженным нарушением функции почек (КК менее 20 мл/мин) сходный с таковым у здоровых людей (диапазон средних значений 42-49 часов по сравнению с 48 часами 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 не доступны. Проведение диализа не влияет на T<sub>1/2</sub> и клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

##### Печеночная недостаточность

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 приёме 100 мг итраконазола средняя C<sub>max</sub> итраконазола в плазме была значительно ниже (на 47 %), чем у здоровых добровольцев. Средний T<sub>1/2</sub> при приёме однократной дозы был увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37±17 часов по сравнению с 16±5 часов у здоровых добровольцев. Средняя AUC итраконазола 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, 4.4).

##### Дети

Данные о фармакокинетики 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 капсулах и раствора для приёма внутрь варьировали от 1,5 до 12,5 мг/кг/день при приёме 1 раз или 2 раза в день. При приёме итраконазола в одной и той же суточной дозе 2 раза в день по сравнению с приёмом 1 раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приёме итраконазола 1 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  $T_{1/2}$ . Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Сахарные пеллеты\*

Гипромеллоза

Полоксамер 188

Титана диоксид

Желатин

\*Компоненты сахарных пеллет:

сахароза

крахмал кукурузный

### **6.2. Несовместимость.**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

В оригинальной упаковке (пачка из картона) для защиты от света. При температуре ниже 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем (инструкцией по медицинскому применению) помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Патент-Фарм»

199106, г. Санкт-Петербург, пр-кт Большой В.О., д. 75, литер Б, пом. 208.

Телефон/факс: (812) 380-14-14

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Тюменский химико-фармацевтический завод»

(ОАО «ТХФЗ»)

625005, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Береговая, д. 24.

Телефон/факс: (3452) 22-52-86

ufn\_thfz@mail.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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