

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Румикоз, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: итраконазол 100 мг.

Каждая капсула содержит 100 мг итраконазола (в виде пеллет итраконазола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, краситель азорубин, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы № 0 двухцветные: корпус белый, крышечка розово-коричневая. Содержимое капсул – сферические микрогранулы от светло-желтого до желтовато-бежевого цвета.

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 Румикоз 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	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки	1 день или 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 15 дней

Показание	Доза	Продолжительность лечения							
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 30 дней							
Кандидоз слизистой оболочки 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 с синдромом приобретённого иммунного дефицита (СПИД) или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.									
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21 день Длительность лечения может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины							
Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными и плесневыми грибами									
Дозы и продолжительность лечения									
Онихомикозы – пульс-терапия	Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы препарата Румикоз 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 онихомикозов	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз			2-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз			2-й курс				
Онихомикозы – непрерывное лечение	Доза					Продолжительность лечения			

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	По 200 мг в сутки	3 месяца

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

Системные микозы			
Показание	Доза	Средняя продолжительность лечения*	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2–5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100–200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг 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 Румикоз 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. 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 (см. раздел 4.2, 4.4).

Дети

Данные о применении итраконазола в капсулах для лечения детей ограничены. Применение препарата Румикоз для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Способ применения

Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать препарат Румикоз в капсулах сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к итраконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Совместное применение итраконазола с препаратами – субстратами изофермента CYP3A4 может увеличивать концентрацию препарата в плазме, усиливать или пролонгировать терапевтический и нежелательные эффекты, которые могут вызвать потенциально опасную ситуацию. Например, повышение концентрации в плазме некоторых препаратов может вызывать удлинение интервала QT и сердечную тахикардию, включая случаи двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, фатальной аритмии (см. раздел 4.5);
- Одновременный прием препаратов – субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5), таких как:
 - левацетилметадон, метадон;
 - дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин;
 - телитромицин у пациентов с нарушениями функции почек или печени тяжелой степени;
 - тикагрелор;
 - галофантрин;
 - астемизол, мизоластин, терфенадин;
 - алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэрготамин (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;
 - Детский возраст до 3 лет;
 - Беременность (за исключением случаев, угрожающих жизни, и, если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода) и грудное вскармливание.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью принимать препарат:

- при циррозе печени;
- при тяжелых нарушениях функции печени и почек;
- при гиперчувствительности к другим азолам;
- у пожилых пациентов,
- у детей (см. «Особые указания»);
- пациентам с сахарным диабетом следует обратить внимание на содержание сахаразы в составе и принимать препарат с осторожностью.

Особые указания

Влияние на деятельность сердца: в исследовании на здоровых добровольцах итраконазола для внутривенного введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна. Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности; при меньших суточных дозах такой закономерности выявлено не было. Риск возникновения хронической сердечной недостаточности предположительно пропорционален суточной дозе. Итраконазол не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы, как серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни легких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отеками). Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков прием итраконазола необходимо прекратить.

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

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

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

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

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

Сниженная кислотность желудочного сока: при сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приема лекарственных препаратов (например, лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию) рекомендуется принимать итраконазол в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола) (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 средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако, у некоторых пациентов не было сопутствующих заболеваний или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые – в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи, необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов, заболеванием печени в активной фазе или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует назначать лечение препаратом Румикоз, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. Рекомендуется проводить наблюдение за уровнем лабораторных параметров функции печени у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени или пациентов, у которых отмечались проявления гепатотоксичности других лекарственных средств. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени пол-

ный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.

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

Пациенты с иммунодефицитом: биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у пациентов с нейтропенией, пациентов 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 Румикоз его применение не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу жизни пациентов.

Пациенты со СПИДом: лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии у 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 об использовании итраконазола у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза от лечения превосходит потенциальный риск.

Женщинам детородного возраста, принимающим препарат Румикоз, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

Нейропатия: лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом препарата Румикоз.

Перекрестная резистентность: при системных кандидозах, предположительно вызванных флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, нельзя предположить чувствительность к итраконазолу, следовательно, рекомендуется проверить чувствительность перед началом терапии итраконазолом.

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

Потеря слуха: сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином (см. раздел 4.3). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии итраконазолом, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима.

Способность к зачатию: в исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность итраконазола.

Муковисцидоз (кистозный фиброз): у пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при применении итраконазола в форме раствора для приема внутрь в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться. Равновесные концентрации >250 нг/мл достигались приблизительно у 50 %

пациентов старше 16 лет и не достигались ни у одного пациента младше 16 лет. При отсутствии ответа на терапию препаратом Румикоз следует рассмотреть возможность перехода на альтернативную терапию.

Вспомогательные вещества

Красители азорубин Е 122 и краситель солнечный закат желтый Е 110 могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Итраконазол метаболизируется в первую очередь за счет CYP3A4. Другие вещества, использующие данный метаболический путь или изменяющие активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. При одновременном применении итраконазола с умеренными или мощными индукторами CYP3A4 может снижаться биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола, так что может быть снижена эффективность. Совместное применение с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 может повысить биодоступность итраконазола, приводя к более выраженным или длительным фармакологическим эффектам итраконазола.

Всасывание итраконазола снижается у пациентов со сниженной кислотностью желудка. Препараты, снижающие кислотность желудка, нарушают всасывание итраконазола из капсул.

Чтобы противостоять данному эффекту, рекомендуется принимать итраконазол в капсулах с кислотным напитком (например, недietetической колой), если принимаются препараты для снижения кислотности желудка (см. раздел 4.4).

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол являются мощными ингибиторами CYP3A4. Итраконазол является ингибитором лекарственных транспортных молекул Р-гликопротеина и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых CYP3A4, и транспорт препаратов Р-гликопротеином и/или BCRP, в результате чего может возрастать концентрация этих препаратов и/или их активных метаболитов в плазме при одновременном приеме с итраконазолом. Повышение концентраций в плазме может усиливать или пролонгировать как терапевтические, так и нежелательные эффекты этих препаратов. Для некоторых препаратов совместное применение с итраконазолом может привести к снижению концентрации препарата или его активного компонента в плазме. В результате этого эффективность препаратов может быть снижена.

После отмены терапии итраконазолом концентрации в плазме снижаются ниже предела определения в течение 7–14 дней в зависимости от доз и длительности терапии. У пациентов с циррозом печени или лиц, получавших ингибиторы CYP3A4, концентрации в плазме снижаются медленнее. Это особенно важно учитывать при начале терапии препаратами, на метаболизм которых влияет итраконазол. Применимы следующие общие рекомендации, если в таблице не указано иное:

- «Противопоказано» – ни при каких обстоятельствах нельзя применять препарат одновременно с итраконазолом. Это относится к следующим препаратам:
 - субстраты CYP3A4, у которых может возрастать концентрация в плазме с

пролонгацией или усилением терапевтических и/или нежелательных эффектов до возникновения потенциально серьезных ситуаций (см. раздел 4.3).

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

Примеры взаимодействующих препаратов представлены в таблице ниже. Препараты, перечисленные в таблице, выбраны на основе данных исследований лекарственных 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. примечания)
Альфа-блокаторы		
Алфузозин	Алфузозин C_{max}^{**} (↑↑), AUC ^{***} (↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций ^c , связанных с алфузозином/силодозином/тамсулозином.
Силодозин	Силодозин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Тамсулозин	Тамсулозин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Анальгетики		
Алфентанил	Алфентанил AUC (↑↑–↑↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на анальгетики ^c , может потребоваться снижение дозы алфентанила/бупренорфина/оксикодона/суфентанила.
Бупренорфин (внутривенно (в/в) и подязычно)	Бупренорфин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Оксикодон	Оксикодон C_{max} ↑, AUC ↑↑	
Суфентанил	Суфентанил – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	

Классы препаратов и препараты	Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)	Клинические комментарии (см. примечания)
Фентанил	Фентанил в/в AUC (↑↑) ^a Фентанил в других формах – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанил ^c .
Левацетилметадол (левометадил)	Левацетилметадол C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на левацетилметадол: пролонгация интервала QT и тахикардия по типу «пируэт».
Метадон	(R)-метадон C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на метадон: потенциально угрожающее жизни угнетение дыхания, пролонгация интервала QT и тахикардия по типу «пируэт».
Противоаритмические средства		
Дигоксин	Дигоксин C _{max} ↑, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигоксин, может потребоваться снижение дозы дигоксина ^c .
Дизопирамид	Дизопирамид – повышение концентрации (↑↑) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дизопирамид: серьезные аритмии, включая тахикардию по типу «пируэт».
Дофетилид	Дофетилид C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дофетилид: серьезные желудочковые аритмии, включая тахикардию по типу «пируэт».
Дронедарон	Дронедарон C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дронедарон: пролонгация интервала QT и сердечно-сосудистая смерть.
Хинидин	Хинидин C _{max} ↑, AUC ↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на хинидин: пролонгация интервала QT, тахикардия по типу «пируэт», гипотензия, спутанность сознания и делирий.

Антибиотики		
Бедаквилин	Бедаквилин C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) в течение 2 недель, 1 раз в сутки бедаквилина ^a	Не рекомендуется в течение более чем 2 недель в любой момент лечения бедаквили- ном в связи с повышением риска появления не- желательных реакций на бедаквилин ^c .
Ципрофлоксацин Эритромицин	Итраконазол C_{max} \uparrow , AUC \uparrow	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Кларитромицин	Кларитромицин – повышение concentra- ции (степень неиз- вестна) ^{a, b} Итраконазол C_{max} \uparrow , AUC \uparrow	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или кларитромицин ^c , может по- требоваться снижение дозы итраконазола и/или кларитромицина.
Деламанид Триметрексат	Деламанид – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b} Триметрексат – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на деламанид/триметрексат, может потребо- ваться снижение дозы итраконазола ^c .
Изониазид Рифампицин	Изониазид: concentra- ция итраконазола ($\downarrow\downarrow\downarrow$) ^{a, b} Рифампицин: AUC итраконазола $\downarrow\downarrow\downarrow$	Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом, может быть снижена эффективность итраконазола.
Рифабутин	Рифабутин – повыше- ние концентрации (степень неизвестна) ^{a, b} Итраконазол: C_{max} $\downarrow\downarrow$, AUC $\downarrow\downarrow$	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итра- коназолом. Возможно снижение эффектив- ности итраконазола и повышение риска появле- ния нежелательных реакций на рифабутин ^c .
Телитромицин	У здоровых доброволь- цев: телитромицин C_{max} \uparrow , AUC \uparrow При тяжелом наруше- нии функции почек: те- литромицин AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a При тяжелом наруше- нии функции печени: телитромицин – повы- шение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан пациентам с тяжелым нару- шением функции печени или почек во время и в течение 2 недель после лечения итраконазо- лом. Повышен риск появления нежелательных реакций на телитромицин, включая печеноч- ную токсичность, пролонгацию интервала QT и тахикардию по типу «пируэт». У других пациентов следует применять с осто- рожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на телитромицин, мо- жет потребоваться снижение дозы телитроми- цина ^c .
Антикоагулянты и антитромботические средства		
Апиксабан Ривароксабан	Апиксабан C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Ривароксабан C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow – $\uparrow\uparrow$) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появ- ления нежелательных реакций на апикса- бан/ривароксабан/ворапаксар ^c .

Ворапаксар	Ворапаксар C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	
Кумарины (например, варфарин) Цилостазол	Кумарины (например, варфарин) – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b} Цилостазол C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на кумарины/цилостазол, может потребоваться снижение дозы кумаринов/цилостазола ^c .
Дабигатран	Дабигатран C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дабигатран, может потребоваться снижение дозы дабигатрана ^c .
Тикагрелор	Тикагрелор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на тикагрелор, например кровотечений.
Противосудорожные средства		
Карбамазепин	Концентрация карбамазепина (↑) ^{a, b} Концентрация итраконазола (↓↓) ^{a, b}	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Эффективность итраконазола может быть снижена в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на карбамазепин ^c .
Фенобарбитал Фенитоин	Фенобарбитал: концентрация итраконазола (↓↓↓) ^{a, b} Фенитоин: AUC итраконазола ↓↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность итраконазола.
Противодиабетические средства		
Репаглинид Саксаглиптин	Репаглинид C_{max} ↑, AUC ↑ Саксаглиптин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на репаглинид/саксаглиптин, может потребоваться снижение дозы репаглинида/ саксаглиптина ^c .
Антигельминтные, противогрибковые и антипротозойные средства		
Артемелерлюмефантрин Хинин	Артемелерлюмефантрин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Люмефантрин C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Хинин C_{max} ↔, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на артемелерлюмефантрин/хинин ^c . Специфические действия описаны в инструкциях по применению.
Галофантрин	Галофантрин – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на галофантрин: пролонгация интервала QT и летальные аритмии.
Изавуконазол	Изавуконазол C_{max} (↔), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на изавуконазол: нарушения со стороны печени, реакции гиперчувствительности и эмбриофетотоксичность.

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

Иксабепилон	Иксабепилон C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a	
Нинтеданиб	Нинтеданиб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	
Панобиностат	Панобиностат C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	
Понатиниб	Понатиниб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	
Руксолитиниб	Руксолитиниб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	
Сонидегиб	Сонидегиб C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Вандетаниб	Вандетаниб C_{max} (\leftrightarrow), AUC \uparrow	
Иделалисиб	Иделалисиб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Итраконазол – повышение концентра- ции в сыворотке (сте- пень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или иделалисиб ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или иделалисиба.
Акситиниб	Акситиниб C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	<p>Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты^c.</p> <p>Дополнительно: Для кабазитаксела, даже если изменения параметров фармакокинетики не достигали статистической значимости в исследовании лекарственного взаимодействия с низкими дозами кетоконазола, наблюдалась высокая вариативность результатов. Для ибрутиниба специфические действия описаны в инструкции по применению.</p>
Бозутиниб	Бозутиниб C_{max} ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	
Кабазитаксел	Кабазитаксел C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\leftrightarrow) ^a	
Кабозантиниб	Кабозантиниб C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a	
Церитиниб	Церитиниб C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Кобиметиниб	Кобиметиниб C_{max} $\uparrow\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow\uparrow$	
Кризотиниб	Кризотиниб C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Дабрафениб	Дабрафениб AUC (\uparrow) ^a	
Дазатиниб	Дазатиниб C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Доцетаксел	Доцетаксел AUC (\leftrightarrow – $\uparrow\uparrow$) ^a	
Ибрутиниб	Ибрутиниб C_{max} ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	
Лапатиниб	Лапатиниб C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Нилотиниб	Нилотиниб C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Олапариб	Олапариб C_{max} \uparrow , AUC $\uparrow\uparrow$	
Пазопаниб	Пазопаниб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	
Сунитиниб	Сунитиниб C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	

Трабектедин	Трабектедин C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	
Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб эмтанзин – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	
Алкалоиды барвинка	Алкалоиды барвинка – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	
Регорафениб	AUC регорафениба (↓↓ по данным для активного компонента) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность регорафениба.
Иринотекан	Иринотекан и его активный метаболит – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на иринотекан: потенциально угрожающая жизни миелосупрессия и диарея.
Антипсихотики, анксиолитики и снотворные средства		
Алпразолам	Алпразолам C_{max} ↔, AUC ↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на антипсихотики, анксиолитики или снотворные ^c , может потребоваться снижение доз этих препаратов.
Арипипразол	Арипипразол C_{max} ↑, AUC ↑	
Бротизолам	Бротизолам C_{max} ↔, AUC ↑↑	
Буспирон	Буспирон C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	
Карипразин	Карипразин (↑↑) ^{a, b}	
Галоперидол	Галоперидол C_{max} ↑, AUC ↑	
Мидазолам (в/в)	Мидазолам (в/в) – повышение концентрации ↑↑ ^b	
Пероспирон	Пероспирон C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	
Кветиапин	Кветиапин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
Рамелтеон	Рамелтеон C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	
Рисперидон	Рисперидон – повышение концентрации ↑ ^b	
Суворексант	Суворексант C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Зопиклон	Зопиклон C_{max} ↑, AUC ↑	
Луразидон	Луразидон C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на луразидон: гипотензия, циркуляторный коллапс, тяжелые экстра-пирамидные симптомы, судороги.

Мидазолам (перорально)	Мидазолам (перорально) C_{\max} ↑-↑↑, AUC ↑↑-↑↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на мидазолам: угнетение дыхания, остановка сердца, пролонгированная седация и кома.
Пимозид	Пимозид C_{\max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на пимозид: аритмии сердца, возможно, связанные с пролонгацией интервала QT и тахикардией по типу «пируэт».
Сертиндол	Сертиндол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на сертиндол: пролонгация интервала QT и 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, ангиоотек, апноэ и кома.
Противовирусные средства		
Асунапревир (с усилением) Тенофовира дизопроксила фумарат (TDF)	Асунапревир C_{\max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Тенофовир – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью; специфические действия описаны в инструкции по применению противовирусного препарата.
Боцепревир	Боцепревир C_{\max} (↑), AUC (↑↑) ^a Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или боцепревир ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия указаны в инструкции по применению боцепревира.
Кобицистат	Кобицистат – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b} Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Даклатасвир Ванипревир	Даклатасвир C_{\max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ванипревир C_{\max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на даклатасвир/ванипревир ^c , может потребоваться снижение дозы даклатасвира/ванипревира.
Дарунавир (с усилением)	Усиленный ритонавиром дарунавир: C_{\max} итраконазола (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.

Фосампренавир (с усилением ритонавиром) Телапревир	Усиленный ритонавиром фосампренавир: C_{max} итраконазола (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Телапревир: C_{max} итраконазола (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	
Элвитегравир (усиленный)	Элвитегравир C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или элвитегравир (усиленный ритонавиром) ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола; см. инструкцию по применению элвитегравира.
Эфавиренз Невирапин	Эфавиренз: C_{max} итраконазола \downarrow , AUC \downarrow 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: Элбасвир/ Гразопревир	Элбасвир C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a Гразопревир C_{max} (\leftrightarrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций, связанных с совместным применением ^c . Специфические действия указаны в инструкции по применению элбасвира/гразопревира.
Комбинация: Глекапревир/ Пибрентасвир	Глекапревир C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$ – $\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Пибрентасвир C_{max} (\leftrightarrow – \uparrow), AUC (\leftrightarrow – $\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций, связанных с совместным применением ^c . Специфические действия указаны в инструкции по применению глекапревира/пибрентасвира
Индинавир	Концентрация итраконазола \uparrow ^b Индинавир C_{max} \leftrightarrow , AUC \uparrow	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или индинавир ^c , может потребоваться снижение доз итраконазола и/или индинавира.
Маравирок	Маравирок C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций ^c . Может потребоваться снижение дозы маравирока.
Комбинация: Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир/с Дасабувиром или без него	Итраконазол C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Омбитасвир C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a Паритапревир C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Ритонавир C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Дасабувир C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или противовирусные средства ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкциях по применению этих препаратов.
Ритонавир	Итраконазол C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Ритонавир C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или ритонавир ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению ритонавира.

Саквинавир	Саквинавир (без усиления) C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Итраконазол (с усиленным саквинавиром) C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или саквинавир ^c . Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению саквинавира.
Симепревир	Симепревир C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.
Бета-блокаторы		
Надолол	Надолол C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на надолол ^c . Может потребоваться снижение дозы надолола.
Блокаторы кальциевых каналов		
Бепридил	Бепридил – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на бепридил, таких как новая аритмия и желудочковая тахикардия по типу «пируэт».
Дилтиазем	Дилтиазем и итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или дилтиазем ^c , может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или дилтиазема.
Фелодипин	Фелодипин C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дигидропиридины: гипотензия и периферический отек.
Лерканидипин	Лерканидипин AUC (↑↑↑↑) ^a	
Нисолдипин	Нисолдипин C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
Другие дигидропиридины	Дигидропиридины – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигидропиридины/верапамил ^c , может потребоваться снижение доз дигидропиридинов/верапамила.
Верапамил	Верапамил – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	
Различные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		
Алискирен	Алискирен C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом ^c . Повышен риск появления нежелательных реакций на сердечно-сосудистый препарат.
Риоцигулат	Риоцигулат C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Силденафил (для лечения легочной гипертензии)	Силденафил/тадалафил – повышение концентрации (степень неизвестна, но эффект может быть более выраженным, чем сообщено для урологических средств) ^{a, b}	
Тадалафил (для лечения легочной гипертензии)		

Бозентан	Бозентан C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на бозентан/гуанфацин ^c , может потребоваться снижение дозы бозентана/гуанфацина.
Гуанфацин	Гуанфацин C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Ивабрадин	Ивабрадин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ивабрадин, таких как фибрилляция предсердий, брадикардия, синусовая остановка сердца и блокада сердца.
Ранолазин	Ранолазин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ранолазин, таких как пролонгация интервала QT и почечная недостаточность.
Контрацептивные средства*		
Диеногест	Диеногест C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на контрацептивные средства ^c ; специфические действия указаны в инструкциях по применению диеногеста/улипристала.
Улипристал	Улипристал C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
Диуретики		
Эплеренон	Эплеренон C_{max} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на эплеренон, таких как гиперкалиемия и гипотензия.
Желудочно-кишечные средства		
Апрепитант	Апрепитант AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на апрепитант/лоперамид/нетупитант ^c , может потребоваться снижение дозы апрепитанта/лоперамида. Специфические действия для нетупитанта представлены в инструкции.
Лоперамид	Лоперамид C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	
Нетупитант	Нетупитант C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Цизаприд	Цизаприд – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на цизаприд, таких как тяжелые сердечно-сосудистые явления, включая пролонгацию интервала QT, серьезные желудочковые аритмии и 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 тяжелые 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 нейтрализующими кислоту средствами, например алюминия гидроксидом, их следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема капсул итраконазола (см. раздел 4.4).
Налоксегол	Налоксегол C_{\max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на налоксегол, таких как симптомы отмены опиоидов.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>S. boulardii</i> – снижение колонизации (степень неизвестна)	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Эффективность <i>S. boulardii</i> может быть снижена.
Иммуносупрессоры		
Будесонид	Будесонид (для ингаляций) C_{\max} ↑, AUC ↑↑; будесонид (другие формы) – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на иммуносупрессоры, может потребоваться снижение дозы иммуносупрессора.
Циклесонид	Циклесонид (для ингаляций) C_{\max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Циклоспорин	Циклоспорин (в/в) – повышение концентрации ↔ – ↑ ^b Циклоспорин (другие формы) – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b}	
Дексаметазон	Дексаметазон C_{\max} ↔ (в/в) ↑ (перорально), AUC ↑↑ (в/в, перорально)	
Флутиказон	Флутиказон (для ингаляций) – повышение концентрации ↑↑ ^b Флутиказон (назальная форма) – повышение концентрации (↑) ^{a, b}	
Метилпреднизолон	Метилпреднизолон (перорально) C_{\max} ↑–↑↑, AUC ↑↑ Метилпреднизолон (в/в) AUC ↑↑	
Такролимус	Такролимус (в/в) – повышение концентрации ↑ ^b Такролимус (перорально) C_{\max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Темсиролимус		

	Темсиролимус (в/в) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Эверолимус Сиролимус (рапамацин)	Эверолимус C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a Сиролимус C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом ^c . Повышен риск появления нежелательных реакций на эверолимус/сиролимус.
Препараты, регулирующие уровни липидов		
Аторвастатин	Аторвастатин C _{max} ↔– ↑↑, AUC ↑–↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиза и отклонения лабораторных параметров функции печени.
Ломитапид	Ломитапид C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ломитапид, таких как печеночная токсичность и тяжелая желудочно-кишечная реакция.
Ловастатин Симвастатин	Ловастатин C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Симвастатин C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиза и отклонения лабораторных параметров функции печени.
Нестероидные противовоспалительные средства		
Мелоксикам	Мелоксикам C _{max} ↓↓, AUC ↓	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет снижения эффективности мелоксикама, может потребоваться коррекция дозы мелоксикама.
Респираторные средства		
Салметерол	Салметерол C _{max} (↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на салметерол ^c .
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты		
Ребоксетин Венлафаксин	Ребоксетин C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Венлафаксин C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ребоксетин/венлафаксин ^c , может потребоваться снижение доз ребоксетина/венлафаксина.
Урологические препараты		
Аванафил	Аванафил C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на аванафил, таких как приапизм, нарушения зрения и внезапная потеря слуха.
Дапоксетин	Дапоксетин C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дапоксетин, таких как ортостатическая гипотензия и визуальные эффекты.

Дарифенацин Варденафил	Дарифенацин C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑-↑↑↑↑) ^a Варденафил C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дарифенацин/варденафил ^c .
Дутастерид Имидафенацин Оксибутинин Силденафил (эректильная дисфункция) Тадалафил (эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы) Толтеродин Уденафил	Дутастерид – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a, b} Имидафенацин C_{max} ↑, AUC ↑ Оксибутинин – повышение концентрации ↑ ^b Силденафил C_{max} (↑↑), AUC (↑↑ – ↑↑↑↑) ^a Тадалафил C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Толтеродин C_{max} (↑-↑↑), AUC (↑↑) ^a у лиц со слабым метаболизмом CYP2D6 Уденафил C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на урологические препараты ^c , может потребоваться снижение дозы урологического препарата. Специфические действия по дутастериду указаны в инструкции по его применению. Для силденафила и тадалафила см. раздел 4.4.
Фезотеродин	Фезотеродин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции печени или почек от средней до тяжелой степени тяжести во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фезотеродин, таких как тяжелые антихолинергические эффекты. Применять с осторожностью у других пациентов: наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на фезотеродин ^c , может потребоваться снижение дозы фезотеродина.
Солифенацин	Солифенацин C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или с нарушением функции печени от средней тяжести до тяжелой степени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на солифенацин: антихолинергические эффекты и пролонгация интервала QT. Применять с осторожностью у других пациентов, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на солифенацин ^c , может потребоваться снижение дозы солифенацина.

Другие препараты и лекарственные средства		
Алитритиноин (перорально) Каберголин Каннабиоиды Цинакалцет	Алитритиноин C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Каберголин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Каннабиоиды – повышение концентрации, степень неизвестна, но вероятно (↑↑) ^a Цинакалцет C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на алитритиноин/каберголин/каннабиоиды/цинакалцет, может потребоваться снижение доз этих препаратов ^c .
Колхицин	Колхицин C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек или печени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на колхицин: снижение сердечного выброса, аритмии сердца, респираторный дистресс и угнетение костного мозга. Не рекомендуется другим пациентам во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на колхицин ^c .
Элиглулат	CYP2D6 EMs: C_{max} элиглулата (↑↑), AUC (↑↑) ^a Более выраженное повышение ожидается у лиц со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 IMs/PMs и при одновременном применении ингибитора CYP2D6.	Противопоказан пациентам с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, получающим мощный или умеренный ингибитор CYP2D6, а также пациентам со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 во время и в течение 2 недель после терапии итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на элиглулат: пролонгация интервалов PR, QTc и/или QRS, а также сердечные аритмии. Применять с осторожностью у лиц с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элиглулат ^c , может потребоваться снижение дозы элиглулата.
Алкалоиды спорыньи	Алкалоиды спорыньи – повышение концентрации (степень неизвестна) ^{a,b}	Противопоказаны во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм (см. раздел Противомигренозные средства).
Галантамин	Галантамин C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на галантамин ^c , может потребоваться снижение дозы галантамина.
Ивакафтор	Ивакафтор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ивакафтор ^c , может потребоваться снижение дозы ивакафтора.
Лумакафтор/ивакафтор	Ивакафтор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итра-

	Лумакафтор C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\leftrightarrow) ^a Итраконазол – снижение концентрации, степень неизвестна, но, вероятно $\downarrow\downarrow\downarrow$	коназолом. Возможно снижение эффективности итраконазола, возрастает риск появления нежелательных реакций на ивакафтор ^c .
Антагонисты рецепторов вазопрессина		
Кониваптан Толваптан	Кониваптан C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Толваптан C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на кониваптан/толваптан ^c .
Мозаваптан	Мозаваптан C_{max} \uparrow , AUC $\uparrow\uparrow$	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на мозаваптан ^c , может потребоваться снижение дозы мозаваптана.

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

** максимальная концентрация.

*** площадь под кривой «концентрация-время».

Примечание

Среднее повышение концентрации:

\uparrow : <100 % (<2 раз);

$\uparrow\uparrow$: 100 – 400 % (≥ 2 раз и <5 раз);

$\uparrow\uparrow\uparrow$: 400 – 900 % (≥ 5 раз и <10 раз);

$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$: ≥ 10 раз.

Среднее снижение концентрации:

\downarrow : <40 %;

$\downarrow\downarrow$: 40 – 80 %;

$\downarrow\downarrow\downarrow$: >80 %.

Отсутствие эффекта:

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

- a. 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.
- b. Параметры фармакокинетики не установлены.
- c. 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

Румикоз 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 I 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 Румикоз, 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 Румикоз женщинам, кормящим грудью, необходимо взвешивать предполагаемое соотношение пользы и рисков. В случае сомнений женщина должна отказаться от кормления грудью.

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

Исследования по изучению влияния итраконазола на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой не проводились. Необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных 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 неизвестна (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 желез: нечасто: нарушение менструального цикла; редко: эректильная дисфункция.
Общие нарушения и реакции в месте введения: редко: отечный синдром.

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

Нарушения со крови и лимфатической системы: гранулоцитопения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические 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: отек легких, дисфония, кашель.
Желудочно-кишечные нарушения: желудочно-кишечные расстройства.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: 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 отеки, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, усталость, озноб.
Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации мочевины крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей общего анализа мочи.

Дети

Безопасность итраконазола в 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 побочными реакциями были: головная боль (3,0 %), рвота (3,0 %), боль в животе (2,4 %), диарея (2,4 %), нарушение функции печени (1,2 %), тошнота (1,2 %), крапивница (1,2 %), гипотензия (1,2 %). Характер побочных реакций, встречающихся у детей, схож с тем, что наблюдается у взрослых пациентов, тем не менее частота побочных реакций у детей выше.

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 отек, анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко: тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко: нарушение зрения (включая нечеткое зрение, диплопию).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко: стойкая или временная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: очень редко: хроническая сердечная недостаточность.

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

Желудочно-кишечные нарушения: очень редко: панкреатит.

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109074, Россия, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J02AC02.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

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

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:

Candida spp. (включая *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Candida dubliniensis*), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, включая *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* и *Trichosporon spp.* Итраконазол также показал активность в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporium 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 14a-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 fumigates*, устойчивых к итраконазолу.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2–5 ч после перорального при-

ема капсулы. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приема составляет около 55 %. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды.

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

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

Распределение

Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к липидам. В несвязанном виде в плазме остается только 0,2 % итраконазола.

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

Элиминация

Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35 %) и калом (54 %) в течение одной недели после приема раствора для приема внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы препарата, введенной внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики ¹⁴C-меченого препарата после перорального приема выведение неизмененного итраконазола с калом варьирует от 3 % до 18 % принятой дозы.

Поскольку перераспределение итраконазола из тканей, содержащих кератин, является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2-4 недель после прекращения 4-недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется, по крайней мере, в течение шести месяцев после окончания 3-месячного курса лечения.

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 приеме 100 мг итраконазола средняя C_{max} итраконазола в плазме была значительно ниже (на 47 %), чем у здоровых пациентов. Средний период полувыведения при приеме однократной дозы был

увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37 ± 17 ч по сравнению с 16 ± 5 ч для здоровых добровольцев. Средняя 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. раздел 4.2, 4.4).

Почечная недостаточность

Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уремией, у которых средний клиренс креатинина составлял $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$, AUC итраконазола была 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_{max}), C_{max} и $AUC_{0-8 \text{ ч}}$).

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

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

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 форме капсул и раствора для приема внутрь варьировали от $1,5$ до $12,5 \text{ мг/кг/день}$ при приеме один или два раза в день. При приеме препарата в одной и той же суточной дозе два раза в день по сравнению с приемом один раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приеме итраконазола один раз в день. Не было зарегистрировано существенных возрастных различий показателей AUC итраконазола и его общего клиренса; в редких случаях наблюдалась незначительная взаимосвязь между возрастом пациентов и значениями объема распределения препарата, C_{max} и конечного периода полувыведения. Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Крахмал кукурузный

Вода

Полоксамер 188 (Лутрол)

Полоксамер 188 (Лутрол) микронизированный

Гипромеллоза

Титана диоксид E 171

Краситель азорубин E 122

Краситель солнечный закат желтый E 110

Краситель хинолиновый желтый E 104

Краситель железа оксид красный E 172

Краситель железа оксид черный Е 172
Желатин

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 6 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 6 капсул или 3 контурные ячейковые упаковки по 5 капсул, или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул вместе с инструкцией по 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 к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: info@valentapharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: info@valentapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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