

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

СПОРАКСОЛ (SPORAXOL)

Склад:

діюча речовина: ітраконазол;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний (сахароза, крохмаль кукурудзяний, вода очищена), полоксамер 188, гіпромелоза 6 сР, полоксамер 188 мікронізований, капсула (індигокармін (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), вода очищена, желатин).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі тверді желатинові капсули №0 з кришкою та тілом зеленого кольору, що містять жовто-бежеві сферичні мікрогранули.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Ітраконазол.

Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Ітраконазол – похідна речовина триазолу, яка має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

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

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини, у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Спектр включає: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii* та інші різновиди дріжджів та грибків.

Candida krusei, *Candida glabrata* та *Candida tropicalis* загалом є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибків, які не пригнічуються ітраконазолом, є зигоміцети (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, та *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* та *Scopulariopsis spp.*

Фармакокінетика.

Фармакокінетика ітраконазолу досліджувалася за участю здорових добровольців та особливих категорій пацієнтів після прийому одноразової та багаторазових доз.

Абсорбція

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальні плазмові концентрації після прийому внутрішньо досягаються впродовж 2–5 годин. Абсолютна біологічна доступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при вживанні відразу після прийому препарату висококалорійної їжі.

Розподіл

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8 %), при цьому альбумін є головним зв'язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (>700 л), що дає змогу припустити його обширний розподіл у тканинах: концентрації у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2–3 рази вищі за концентрації у плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові.

Біотрансформація

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Одним із таких метаболітів є гідрокси-ітраконазол, який має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідрокси-ітраконазолу в плазмі приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Згідно з дослідженнями *in vitro*, СYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу.

Виведення

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом. Виведення вихідної лікарської речовини нирками становить менш ніж 0,03 % дози, тоді як виведення незміненої речовини з калом варіює від 3 до 18 %. Кліренс ітраконазолу знижується за вищих доз через насичуваний печінковий метаболізм.

Лінійність/нелінійність

Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол кумулюється в плазмі у разі багаторазового застосування. Рівноважні концентрації досягаються протягом 15 днів, значення $C_{\max}$ та AUC у 4–7 разів вищі, ніж після одноразового застосування. Середній період напіввиведення становить 40 годин після повторюваних доз.

Особливі категорії пацієнтів

Печінкова недостатність: фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсули по 100 мг) було проведено за участю 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Не спостерігалось клінічно значущої різниці щодо AUC_{∞} між цими двома групами. У пацієнтів із цирозом спостерігалось клінічно значиме зменшення середньої $C_{\max}$ (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37 ± 17 проти 16 ± 5 годин).

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом печінки.

Ниркова недостатність: доступні обмежені дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушенням функції нирок.

Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- **Вульвовагінальний кандидоз;**

- висівкоподібний лишай;

- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), наприклад дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;

- орофарингеальний кандидоз;

- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;

- гістоплазмоз;

- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована, або у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогену або токсичністю препарату):

- аспергільоз та кандидоз;

- криптококоз (у т.ч. криптококовий менінгіт): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів із криптококозом центральної нервової системи;

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

Ітраконазол також призначають для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів СYP3A4. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних і побічних реакцій та станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

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

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

Жінкам репродуктивного віку, які приймають капсули ітраконазолу, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Так само і ітраконазол може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та Р-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоти, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, капсули ітраконазолу слід застосовувати із напоями з підвищеною кислотністю, такими як недиєтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоти (наприклад алюмінію гідроксид), слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування капсул ітраконазолу;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідрокси-ітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Наприклад:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (див. також нижче «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (див. також нижче «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- противірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків протягом лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити за необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: цiproфлксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- противірусні: підсилений ритонавіром дарунавір, підсилений ритонавіром фосампренавір, індинавір (див. також нижче «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»), ритонавір (див. також нижче «Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці лікарські засоби слід приймати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно ознак збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та за необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких в плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідрокси-ітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі. Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказане призначення ітраконазолу та лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи тріпотіння мерехтіння з летальним наслідком. Після припинення лікування ітраконазол не виявляється в плазмі крові протягом періоду від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів з цирозом печінки або у хворих, які одночасно приймають інгібітори ферменту CYP3A4, відміна препарату повинна бути поступовою. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Лікарські засоби, що взаємодіють з ітраконазолом, класифіковані як «протипоказані», «не рекомендовані» та «застосування з обережністю».

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно з ітраконазолом і до двох тижнів після припинення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо появи ознак збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу у плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендовано у разі одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно ознак збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному прийомі з ітраконазолом, наведено у таблиці 1 з відповідними рекомендаціями щодо застосування.

Таблиця 1

<i>Клас лікарських засобів</i>	<i>Протипоказано</i>	<i>Не рекомендовано</i>	<i>Застосовувати з обережністю</i>
<i>Альфа-блокатори</i>		тамсулозин	
<i>Анальгетики</i>	левацетилметадол (левометадол), метадон	фентаніл	альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	дизопірамід, дофетилід, дронедарон, хінідин		дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		рифабутин ^a	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		ривароксабан	кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		карбамазепін ^a	
<i>Протидіабетичні</i>			репаглінід, саксагліптин
<i>Антигельмінтні та протипротозойні</i>	галофантрин		празиквантел
<i>Антигістамінні</i>	астемізол, мізоластин, терфенадин		ебастин
<i>Проти мігрені</i>	алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		елетриптан
<i>Антинеопластичні</i>	іринотекан	дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку

<i>Антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні</i>	луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, триазолам		алпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
<i>Противірусні</i>			маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
<i>Бета-блокатори</i>			надолол
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	бепридил, фелодипін, лерканідипін, нісолдипін		інші дигідропіридини, включаючи верапаміл
<i>Засоби, що впливають на серцево-судинну систему</i>	івабрадин, ранолазин	аліскірен	
<i>Діуретики</i>	еплеренон		
<i>Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт</i>	цизаприд		апребітант, домперидон
<i>Імуносупресори</i>		еверолімус	будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
<i>Засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>	ловастатин, симвастатин		аторвастатин
<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		сальметерол	
<i>Селективні інгібітори нейронального захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти</i>			ребоксетин

<i>Засоби, які впливають на сечовидільну систему</i>		варденафіл	фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
<i>Інші</i>	Колхіцин –пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки	колхіцин	алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

- ^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».
- ^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол

Одночасне застосування ітраконазолу з НПЗП мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом та контролювати терапевтичну або побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих добровольців.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість

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

Вплив на серце

У ході досліджень ітраконазолу для ін’єкцій за участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалося перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з’ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов’язаної із застосуванням препарату. Серед спонтанних повідомлень відзначалася більша частота випадків серцевої недостатності у разі застосування загальної дози 400 мг на добу, ніж у разі меншої добової дози, з чого можна припустити, що ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори, як тяжкість показання, режим дозування, тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю, під час лікування необхідно контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату необхідно припинити.

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

Вплив на печінку

При застосуванні капсул ітраконазолу дуже рідко спостерігалася тяжка гепатотоксичність, включаючи гостру летальну печінкову недостатність. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають препарат. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі прояву симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності,

болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікувана користь перевищує ризик ураження печінки. У такому разі необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Зниження кислотності шлунка

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул погіршується. Пацієнти, які одночасно зі Спораксом застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), повинні дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД чи тим, хто приймає H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Спораксолу з напоями типу кола.

Застосування дітям.

Оскільки недостатньо клінічних даних щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам дитячого віку, капсули ітраконазолу таким хворим можна призначати лише у разі, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик.

Пацієнти літнього віку

У зв'язку з обмеженими клінічними даними щодо застосування ітраконазолу літнім хворим, препарат слід застосовувати цій категорії пацієнтів у разі, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики. Дозування для пацієнтів літнього віку рекомендується підбирати, враховуючи підвищену частоту зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутні захворювання і лікування іншими лікарськими засобами.

Порушення функції нирок

Доступні дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції нирок є обмеженими. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку можна розглядати питання щодо коригування дози.

Втрата слуху

Були повідомлення про тимчасову чи стійку втрату слуху у пацієнтів, які приймають ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом Спораксол, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необоротною.

Пацієнти з імунною недостатністю

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом чи трансплантованими органами) пероральна біодоступність препарату Спораксол може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Спораксол не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД

Для пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз чи криптококоз (менінгеальний чи неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримуючого лікування.

Нейропатія

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням капсул Спораксол, слід припинити лікування.

Розлади вуглеводного обміну

Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахарозо-ізомальтазною недостатністю не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність

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

Потенціал взаємодії

Застосування ітраконазолу одночасно з певними лікарськими засобами може призвести до змін ефективності ітраконазолу та/або препаратів, що застосовуються одночасно, до ефектів, що загрожують життю, та/або до раптової смерті.

Препарати, протипоказані, не рекомендовані або рекомендовані до застосування з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведено в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Спораксол не слід призначати вагітним, окрім випадків системних лейкозів, які загрожують життю, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

У ході досліджень на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Існують обмежені дані щодо застосування препарату Спораксол під час вагітності. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку, що включали вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням ітраконазолу не був встановлений.

Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу у першому триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з таким у жінок, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку, які приймають капсули Спораксол, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

Період годування груддю

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Спораксол для матері. У разі необхідності лікування жінці слід припинити годування груддю.

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

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилися. Слід пам’ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Спораксол відразу після їди. Капсули слід ковтати цілими.

Таблиця 2

Схеми лікування дорослих для кожного показання

Показання для застосування	Доза	Тривалість
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу	1 день
Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба	100 мг 1 раз на добу	15 днів
	200 мг 1 раз на добу	7 днів
Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг 1 раз на добу	30 днів
Орофарингеальні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів пацієнтам із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів.		
Онїхомікози (ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього)	200 мг 1 раз на добу	3 місяці

Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 1–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних та орофарингеальних кандидозів та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов’язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень коригують залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Таблиця 3

Системні мікози		
Показання для застосування	Дозування ¹	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	Підтримувальна терапія (див. розділ «Особливості застосування»)
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	
Підтримувальне лікування пацієнтів зі СНІДом	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче
Профілактика у пацієнтів з нейтропенією	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче

¹Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів зі СНІДом та з нейтропенією може призвести до низької концентрації ітраконазолу в крові та зниження ефективності. У таких випадках рекомендується моніторинг рівня ітраконазолу в крові та за необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку
Оскільки клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені, рекомендується призначати препарат цим пацієнтам лише тоді, коли очікуваний позитивний ефект переважає можливий ризик.
Спораксол не слід призначати пацієнтам літнього віку, окрім випадків, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок
Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю, слід розглянути питання про коригування дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки
Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати препарат таким пацієнтам.

Діти

Оскільки клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу дітям обмежені, Спораксол не слід призначати дітям, окрім випадків, коли очікувана користь значно переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми. Прояви передозування були подібні до побічних реакцій, що спостерігалися при застосуванні препарату у рекомендованих дозах (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування. У разі випадкового передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не виводиться з організму шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями при лікуванні капсулами ітраконазолу під час клінічних досліджень та/або повідомленими спонтанно були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були тяжкі алергічні реакції, серцева недостатність/ застійна серцева недостатність/ набряк легенів, панкреатит, серйозна гепатотоксичність (включаючи деякі випадки летальної гострої печінкової недостатності) та тяжкі шкірні реакції. Додаткову інформацію про інші серйозні ефекти див. у розділі «Особливості застосування».

Небажані реакції згруповано за системами органів та за частотою. У кожній групі за частотою небажані реакції представлено у порядку зменшення серйозності. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Інфекції та інвазії: нечасто – інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, риніт.

З боку лімфатичної системи та крові: рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість^{*}; рідко – сироваткова хвороба; ангіоневротичний набряк; анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; рідко – парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

З боку органів зору: рідко – порушення зору, включаючи помутніння зору та диплопію.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: рідко – тиніт, тимчасова чи стійка втрата слуху^{*}.

З боку серця: рідко – застійна серцева недостатність^{*}.

З боку дихальної системи: рідко – диспное.

З боку травної системи: часто – біль у животі, нудота; нечасто – блювання, диспепсія, діарея, запор, здуття живота; рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – порушення функції печінки; рідко – тяжка гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки летальної гострої печінкової недостатності)^{*}, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та її похідних: нечасто – кропив'янка, висипання, свербіж; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, світлочутливість, алопеція.

З боку сечовидільної системи: рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – розлади менструального циклу; рідко – еректильна дисфункція.

Загальні розлади: рідко – набряки.

Лабораторні дослідження: рідко – збільшення рівня креатинфосфокінази крові.

^{*}Див. розділ «Особливості застосування».

Нижче зазначено побічні реакції, асоційовані з ітраконазолом, про які додатково повідомляли під час клінічних досліджень ітраконазолу у формі розчину орального та/або розчину для внутрішньовенного застосування.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: сонливість, периферична нейропатія^{*}, запаморочення, тремор.

З боку серця: серцева недостатність, лівошлуночкова недостатність, тахікардія.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові розлади.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: еритематозні висипання, гіпергідроз.

З боку опорно-рухового апарату: міалгія, артралгія.

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

Загальні розлади та розлади у місці застосування: генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудях, пірексія, біль, втома, озноб.

З боку лабораторних показників: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня лактат-дегідрогенази крові, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення від норми показників аналізу сечі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 капсул у стрипі, по 2 стрипи в картонній пачці. По 6 капсул у стрипі, по 5 стрипів у картонній пачці. По 6 капсул у стрипі, по 1 стрипу в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробник.

Лабораторіос Ліконса, С.А., Іспанія/Laboratorios Liconsa, S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Проспект Міралькампо, 7, Полігоно Індустріаль Міралькампо, Асукека-де-Енарес, 19200, Гвадалахара /Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuquesa de Henares, 19200 Guadalajara.

Заявник.

ЗАТ «ФАРМЛІГА», Литовська Республіка/UAB «FARMLYGA», Republic of Lithuania.

Місцезнаходження заявника.

м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189, Литовська Республіка/Vilnius, Meistru str. 9, LT-02189, Republic of Lithuania.