

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

СПОРАГАЛ, капсули по 100 мг (ітраконазол)

Це короткий опис плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу СПОРАГАЛ, капсули по 100 мг. ПУР детально описує важливі ризики, пов'язані з ЛЗ СПОРАГАЛ, як можна мінімізувати ці ризики та як буде отримано додаткову інформацію про ризики та відсутню інформацію препарату СПОРАГАЛ.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПОРАГАЛ містить важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати препарат СПОРАГАЛ.

I. Лікарський засіб та для чого він застосовується

Лікарський засіб СПОРАГАЛ, капсули по 100 мг застосовують у дорослих при:

- 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 патогена або токсичністю препарату):
 - аспергільоз та кандидоз;
 - криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): 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 призначається для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія недостатня.

II. Ризики, що пов'язані з лікарським засобом, та заходи по мінімізації або додаткової характеристики ризиків

До важливих ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу СПОРАГАЛ, належать такі ризики:

Основні проблеми з безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики:	Порушення серцевої діяльності Розлади гепатобіліарної системи Взаємодія з лікарськими засобами Вади розвитку при застосуванні під час вагітності Шлунково-кишкові розлади

Важливі потенційні ризики:	Застосування не за призначенням (off-label) при системних грибкових інфекціях Зміна біодоступності при пероральному прийомі у разі зниження кислотності шлунка
Відсутня інформація:	Застосування у педіатричних пацієнтів Застосування у пацієнтів літнього віку Застосування в період годування груддю

До рутинних заходів, спрямованих на мінімізацію важливих ризиків, властивих лікарському засобу СПОРАГАЛ, належать:

По-перше, спеціальна інформація або іншими словами – заходи щодо мінімізації важливих ризиків, у вигляді застережень та порад щодо правильного використання препарату СПОРАГАЛ, що зазначена в інструкції для його медичного застосування і адресована пацієнтам та медичним працівникам, а саме:

1. Порушення серцевої діяльності

Протипоказання.

Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4. 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, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Протипоказано застосування капсул ітраконазолу 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксіітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування лікарських засобів Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих лікарських засобів та/або їх метаболітів у плазмі крові. 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 випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Особливості застосування

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

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із наявною застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як тяжкість показання, режим дозування та 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, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату ітраконазолу необхідно припинити.

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

Побічні реакції

З боку серця: невідомо – застійна серцева недостатність.

2. Розлади гепатобіліарної системи

Особливості застосування.

Вплив на печінку. При застосуванні капсул ітраконазолу дуже рідко повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або 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. Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Порушення функції печінки. Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Потенціал взаємодії. Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказано, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

3. Взаємодія з лікарськими засобами

Протипоказання

Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4. 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, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

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. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та P-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 недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (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 гідроксіітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

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

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених лікарських засобів за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає над потенційним ризиком. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- противірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампrenaвір,
- потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо ознак або симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксіітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування лікарських засобів Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих лікарських засобів та/або їх метаболітів у плазмі крові. 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 випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповані у такі категорії:

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

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

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

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями.

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Анальгетичні</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		Рифабутин ^a	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		Карбамазепін ^a	

<i>Протидіабетичні</i>			Репаглілід, 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, тріазолам		Альпразолам, 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, включно з верапамілом
<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		Апрепітант, домперидон
<i>Імуносупресори</i>		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сіролімус), такролімус, темсіролімус

<i>Засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		Сальметерол	
<i>Селективні інгібітори зворотного 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 у пацієнтів із порушеннями функції нирок та 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 мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом та контролювати терапевтичну або побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Відомо, що дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих.

4. Вади розвитку при застосуванні під час вагітності

Протипоказання

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

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

Особливості застосування

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ітраконазол не слід призначати вагітним, окрім станів, що становлять загрозу для життя, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося, що у дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування препарату ітраконазолу під час вагітності обмежені. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також

хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із капсулами ітраконазолу не був встановлений.

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

Жінки репродуктивного віку

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

5. Шлунково-кишкові розлади

Побічні реакції

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

6. Застосування не за призначенням (off-label) при системних грибкових інфекціях

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 патогена або токсичністю препарату):
 - аспергільоз та кандидоз;
 - криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів із криптококозом центральної нервової системи;
 - підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

Ітраконазол також призначається для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія недостатня.

Особливості застосування

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю. Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «*Фармакокінетика*») капсули ітраконазолу не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

7. Зміна біодоступності при пероральному прийомі у разі зниження кислотності шлунка

Фармакокінетика

Абсорбція.

Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, у пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули ітраконазолу застосовують із напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул

ітраконазолу натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H₂-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була зіставною з такою після застосування капсул ітраконазолу окремо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, 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 недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (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.

Особливості застосування

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

8. Застосування у педіатричних пацієнтів

Фармакокінетика

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відомо, що дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих.

Діти

Застосування ітраконазолу дітям не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

9. Застосування у пацієнтів літнього віку

Особливості застосування

Пацієнти літнього віку. Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули ітраконазолу не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик.

Спосіб застосування та дози

Пацієнти літнього віку.

Застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

10. Застосування в період годування груддю

Особливості застосування

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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 ітраконазолу для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

По-друге, кількість готових лікарських форм в упаковці, щоб забезпечити правильне використання ліків.

ЛЗ СПОРАГАЛ випускається по 10 капсул у блістері та по 1 або 3 блістери для зручності застосування пацієнтами і розрахований як на короткий період застосування так і на тривалий період (упаковка №30).

По- третє, щодо правового статусу відпуску ЛЗ СПОРАГАЛ та з метою мінімізації ризиків, препарат має статус рецептурного і повинен відпускатися з аптеки лише по рецепту та лише за призначення лікаря.

Важливі ризики властиві ЛЗ СПОРАГАЛ не потребують додаткових заходів з їх мінімізації.

На додаток до зазначено вище, потрібно зауважити, що інформація про побічні реакції ЛЗ СПОРАГАЛ збирається постійно та регулярно аналізується, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів з метою безпечного застосування препарату.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливими ризиками, пов'язаними з застосуванням лікарського засобу СПОРАГАЛ, є ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику та забезпечення застосування лікарського засобу пацієнтами. Важливі ризики можна класифікуються на ідентифіковані, потенційні та відсутню інформацію. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких є достатні докази зв'язку із застосуванням препарату. Потенційні ризики – це ризики, зв'язок яких із застосуванням підозрюваного у виникненні важливого ризику лікарського засобу можливий на основі наявних даних, але цей зв'язок ще остаточно не доведений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і яку необхідно зібрати.

Основні проблеми з безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики:	Порушення серцевої діяльності Розлади гепатобіліарної системи Взаємодія з лікарськими засобами Вади розвитку при застосуванні під час вагітності Шлунково-кишкові розлади
Важливі потенційні ризики:	Застосування не за призначенням (off-label) при системних грибкових інфекціях Зміна біодоступності при пероральному прийомі у разі зниження кислотності шлунка
Відсутня інформація:	Застосування у педіатричних пацієнтів Застосування у пацієнтів літнього віку Застосування в період годування груддю

II.B Резюме важливих ризиків

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
Порушення серцевої діяльності	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування</p> <p>Протипоказання</p> <p>Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4. 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, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».</p> <p>Протипоказано застосування капсул ітраконазолу 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»).</p> <p>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</p> <p><i>Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол</i></p> <p>Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування лікарських засобів Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих лікарських засобів та/або їх метаболітів у плазмі крові. 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 випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.</p> <p>Особливості застосування</p> <p><i>Вплив на серце.</i> Повідомлялося, що у дослідженнях препарату ітраконазолу для внутрішньовенного введення за</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.</p> <p>Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.</p> <p>Препарат не слід приймати пацієнтам із наявною застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як тяжкість показання, режим дозування та 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, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату ітраконазолу необхідно припинити.</p> <p>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»).</p> <p>Побічні реакції</p> <p><i>З боку серця:</i> невідомо – застійна серцева недостатність</p>	
Розлади гепатобіліарної системи	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</p> <p>Особливості застосування</p> <p><i>Вплив на печінку.</i> При застосуванні капсул ітраконазолу дуже рідко повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду. Додаткові заходи не пропонуються

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>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 ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або 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. Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.</p> <p><i>Порушення функції печінки.</i> Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.</p> <p><i>Потенціал взаємодії.</i> Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказано, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».</p>	
Взаємодія з лікарським засобами	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</p> <p>Протипоказання</p> <p>Протипоказане одночасне застосування ітраконазолу та субстратів CYP3A4. 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</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду</p> <p>Додаткові заходи не пропонуються</p>

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».</p> <p><i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i></p> <p>Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом СYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність СYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором СYP3A4 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.</p> <p><i>Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові</i></p> <p>Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, капсули ітраконазолу слід застосовувати із напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола; - лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (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. <p>Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту СYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксиітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> - антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин; - протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн; - противірусні: ефавіренц, невірапін. <p>Одночасне застосування потужних індукторів ферменту</p>	

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>СУРЗА4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених лікарських засобів за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає над потенційним ризиком. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.</p> <p><i>Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові</i></p> <p>Потужні інгібітори ферменту СУРЗА4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:</p> <ul style="list-style-type: none"> - антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин; - противірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «<i>Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол</i>»). <p>Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо ознак або симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.</p> <p><i>Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол</i></p> <p>Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксиітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом СУРЗА4, та транспортування лікарських засобів Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих лікарських засобів та/або їх метаболітів у плазмі крові. Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказане призначення ітраконазолу та лікарських засобів, що метаболізуються СУРЗА4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту СУРЗА4, відміну препарату слід проводити поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.</p> <p>Супутні лікарські засоби згруповані у такі категорії:</p>	

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

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

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

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями.

Таблиця 1

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетичні</i>	Левацетилметadol (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, 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>Антигельмінти та протипрозоїни</i>	Галофантрин		Празиквантел

	<i>Антигістаміни</i>	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
	<i>Проти мігрені</i>	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроергота мін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
	<i>Антинеопластичні</i>	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
	<i>Антипсихотичні, ансіолітичні та снодійно-седативні</i>	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рisperидон
	<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, включно з верапамілом
	<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		Апрепітант, домперидон
	<i>Імуносупресори</i>		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин

				(відомий як сіролімус), такролімус, темсіролімус	
	<i>Засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин	
	<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		Сальметерол		
	<i>Селективні інгібітори зворотного 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 у пацієнтів із порушеннями функції нирок та печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан	
	<p>^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».</p> <p>^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».</p> <p><i>Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол</i></p> <p>Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом та контролювати терапевтичну або побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.</p> <p><i>Діти.</i></p> <p>Відомо, що дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих.</p>				
Вади розвитку при застосуванні під час вагітності	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</p> <p>Противпоказання</p> <p>Не слід застосовувати капсули ітраконазолу під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).</p> <p>Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування капсулами ітраконазолу, а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.</p> <p>Особливості застосування</p> <p><i>Застосування у період вагітності або годування груддю.</i></p> <p><i>Вагітність</i></p>				Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>Ітраконазол не слід призначати вагітним, окрім станів, що становлять загрозу для життя, коли потенційна користь для вагітної перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p>Повідомлялося, що у дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.</p> <p>Дані щодо застосування препарату ітраконазолу під час вагітності обмежені. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із капсулами ітраконазолу не був встановлений.</p> <p>Епідеміологічні дані із впливу препарату ітраконазолу у першому триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.</p> <p><i>Жінки репродуктивного віку</i></p> <p>Жінкам репродуктивного віку, які приймають капсули ітраконазолу слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.</p>	
Шлунково-кишкові розлади	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування:</p> <p>Побічні реакції</p> <p><i>З боку травної системи:</i> часто – біль у животі, нудота; нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм; рідко – панкреатит.</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються
Застосування не зазначено (off-label) при системних грибкових інфекціях	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</p> <p>Показання</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вульвовагінальний кандидоз; - висівкоподібний лишай; - дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (<i>Trichophyton spp.</i>, <i>Microsporum spp.</i>, <i>Epidermophyton floccosum</i>), 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 патогена або токсичністю препарату): - аспергільоз та кандидоз; - криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів із криптококозом центральної нервової 	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>системи; - підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції. Ітраконазол також призначається для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія недостатня. Особливості застосування <i>Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю.</i> Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули ітраконазолу не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.</p>	
<p>Зміна біодоступності при пероральному прийомі у разі зниження кислотності шлунка</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування: Фармакокінетика <i>Абсорбція.</i> Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, у пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули ітраконазолу застосовують із напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг капсул ітраконазолу натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H₂-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була зіставною з такою після застосування капсул ітраконазолу окремо. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій <i>Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.</i> Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунка (препарати, які нейтралізують кислоту, 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 недієтична кола; - лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад, алюмінію гідроксид), слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
	<p>застосування капсул ітраконазолу; - слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.</p> <p>Особливості застосування <i>Зниження кислотності шлунка.</i> При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з капсул ітраконазолу погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунку, спричиненою хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати капсули Споралг з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад з недієтичною колою) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу за необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).</p>	
<p>Застосування у педіатричних пацієнтів</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування: Фармакокінетика Відомо, що клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводилися із застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози із застосуванням капсул та розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування - 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг/кг у вигляді інфузії або 2,5 мг/кг у вигляді інфузії 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу, загального кліренсу від віку, проте був помічений слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням. Уявний кліренс та об'єм розподілу були залежними від маси тіла. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Відомо, що дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих. Діти Застосування ітраконазолу дітям не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>
<p>Застосування у пацієнтів літнього віку</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування: Особливості застосування Пацієнти літнього віку. Клінічні дані щодо застосування капсул ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули ітраконазолу не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик. Спосіб застосування та дози <i>Пацієнти літнього віку.</i> Застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
Застосування в період годування груддю	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</p> <p>Особливості застосування</p> <p><i>Застосування у період вагітності або годування груддю.</i></p> <p><i>Період годування груддю</i></p> <p>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 ітраконазолу для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду</p> <p>Додаткові заходи не пропонуються</p>

П.С План післяреєстраційних досліджень

Не застосовано.

П.С.1. Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення або особливими зобов'язаннями для препарату СПОРАГАЛ.

П.С.2. Інші дослідження у плані післяліцензійної розробки ЛЗ

Не застосовано.