

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСЗОЛ

(ESZOL®)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 таблетка містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry II 85G54039 рожевий: частково гідролізований спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: капсулоподібні таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору, з логотипом «ITR 100» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ітраконазол інгібує грибову 14 α -деметилазу, що призводить до виснаження ергостеролу та порушення синтезу мембран грибами.

Взаємозв'язок фармакокінетики та фармакодинаміки для ітраконазолу, як і для триазолів загалом, вивчений недостатньо.

Механізми резистентності

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Описано такі механізми:

- надмірна експресія гена ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень);
- точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу;
- надмірна експресія переносника, в результаті чого підвищується відтік ітраконазолу з грибкових клітин (тобто видалення ітраконазолу з його мішені);
- перехресна резистентність серед лікарських засобів, представників класу азолів, що спостерігалася у межах різних видів *Candida*. Однак існування резистентності до одних представників азолів не обов'язково означає її наявність до інших азолів.

Граничні значення

Граничні значення для ітраконазолу були встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), версії 10.0, чинної від 2020-02-04

Мікроорганізми видів <i>Candida</i> та <i>Aspergillus</i>	Граничні значення MIC* (мг/л)	
	Чутливий (S $\leq$)	Резистентний (R>)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

* Мінімальна інгібуюча концентрація (MIK).

Дотепер недостатньо доказів, щоб встановити клінічні граничні значення для *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondi*³, *Cryptococcus neoformans* та для мікроорганізмів, не пов'язаних із *Candida*.

Наразі також недостатньо доказів, щоб встановити клінічні граничні значення для *Aspergillus niger*^{4,5} та для не пов'язаних з *Aspergillus spp.*⁵ видів.

¹ Рекомендується моніторинг концентрацій азолів у пацієнтів, які лікуються від грибкової інфекції.

² Зона технічної невизначеності (ATU) – це 2. Повідомити як R з наступним коментарем: «У деяких клінічних ситуаціях (неінвазивні форми інфекцій) можна застосовувати ітраконазол за умови забезпечення достатньої експозиції».

³ Епідеміологічні показники відсікання (ECOFF) для цих видів загалом вищі, ніж для *C. albicans*.

⁴ Епідеміологічні показники відсікання (ECOFF) для цих видів зазвичай у двократному розведенні вище, ніж для *A. fumigatus*.

⁵ Значення МІК для ізолятів *A. niger* та *A. versicolor* загалом вищі, ніж для *A. fumigatus*. Чи призводить це до гіршої клінічної відповіді, невідомо.

Для видів *Candida* та нитчастих грибів не було встановлено інтерпретаційних граничних значень для ітраконазолу (у разі використання методів тестування чутливості дріжджів до протигрибкових препаратів).

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно і з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звертатися за порадою до експертів, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що корисність ітраконазолу принаймні для деяких типів інфекцій є сумнівною.

Чутливість грибів до ітраконазолу *in vitro* залежить від розміру посівного матеріалу, температури інкубації, фази росту грибів і використововуваного живильного середовища. З цих причин МІК ітраконазолу може широко варіювати. Чутливість у наведеній нижче таблиці базується на МІК₉₀ < 1 мг ітраконазолу/л. Кореляція між чутливістю *in vitro* та клінічною ефективністю відсутня.

Зазвичай чутливі види
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia (formerly Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Palaromyces (formerly Penicillium) marneffe</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Види, які можуть набувати резистентності
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida guilliermondi</i>
Природно резистентні організми
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>

<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹ Ці мікроорганізми можуть зустрічатися у пацієнтів, які повернулися з подорожей за межі Європи.

² Повідомляли про резистентні до ітраконазолу штами *Aspergillus fumigatus*.

³ Природна проміжна чутливість.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики

Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол кумулюється у плазмі крові після багаторазового застосування. Стан рівноважних концентрацій зазвичай досягається впродовж 15 днів зі значеннями $C_{\max}$ 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл та 2,0 мкг/мл після застосування 100 мг 1 раз на добу, 200 мг 1 раз на добу та 200 мг 2 рази на добу відповідно. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу варіює від 16 до 28 годин після однократної дози та збільшується до 34–42 годин після застосування декількох доз. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж 7–14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Середній плазматичний кліренс ітраконазолу після внутрішньовенного застосування становить 278 мл/хв. Завдяки насичуваному печінковому метаболізму при вищих дозах кліренс ітраконазолу знижується.

Абсорбція

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. $C_{\max}$ після прийому внутрішньо досягається впродовж 2–5 годин. Абсолютна біологічна доступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при вживанні висококалорійної їжі одразу після прийому препарату.

Абсорбція ітраконазолу в таблетках знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, у пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо таблетки Есзол застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад, із недиєтичною колою). При застосуванні ітраконазолу у разовій дозі 200 мг натще з недиєтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2 -рецепторів, його абсорбція була зіставною з такою після застосування ітраконазолу окремо (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Експозиція ітраконазолу є нижчою при застосуванні таблеток, ніж при застосуванні перорального розчину у тій самій дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Розподіл

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми крові (99,8 %), причому альбумін є головним зв'язувальним компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також ітраконазол 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), з чого можна припустити його обширний розподіл у тканинах: концентрація у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах була у 2–3 рази вища за концентрацію у плазмі крові. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо у шкірі, у 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрація у спинномозковій рідині значно нижча, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

Біотрансформація

Ітраконазол екстенсивно метаболізується печінкою з утворенням великої кількості метаболітів. Одним із таких метаболітів є гідроксиітраконазол, що має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрація гідроксиітраконазолу у плазмі крові приблизно у 2 рази вища, ніж концентрація ітраконазолу

Виведення

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та приблизно 54 % – з калом протягом одного тижня після перорального прийому дози розчину. Ниркова екскреція ітраконазолу та активного метаболіту гідроксиітраконазолу становить менше 1 % від внутрішньовенної дози. Виходячи з пероральної радіоактивно міченої дози, екскреція незміненої речовини з калом варіюється від 3 % до 18 %. Оскільки перерозподіл ітраконазолу з кератинізованих тканин є незначним, виведення ітраконазолу з цих тканин пов'язано з регенерацією епідермісу. На відміну від плазми крові, концентрація в шкірі зберігається протягом 2-4 тижнів після припинення 4-тижневого курсу лікування, а в кератині нігтів, де ітраконазол можна виявити вже через 1 тиждень після початку лікування, – протягом щонайменше 6 місяців після закінчення 3-місячного періоду лікування.

Особливі категорії пацієнтів

Печінкова недостатність

Ітраконазол метаболізується переважно у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу було проведено з участю 6 здорових та 12 хворих на цироз печінки пацієнтів. У пацієнтів із цирозом спостерігалось клінічно значуще зменшення середньої C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37 ± 17 проти 16 ± 5 годин) порівняно із здоровими добровольцями, хоча загальні концентрації ітраконазолу на основі площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) були зіставними в обох групах.

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

Ниркова недостатність

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені.

Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу було проведене у трьох групах пацієнтів з нирковою недостатністю (уремія: $n = 7$; гемодіаліз: $n = 7$; безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз: $n = 5$). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо нижчою порівняно з параметрами у здорових добровольців. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу ($T_{\max}$, $C_{\max}$, AUC_{0-8h}). Плазматична концентрація в часових профілях показала суттєву міжсуб'єктну варіабельність у всіх трьох групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середній кінцевий період напіввиведення ітраконазолу у пацієнтів з легкими (визначеними у цьому дослідженні як $\text{CrCl } 50\text{-}79 \text{ мл/хв}$), помірними (визначеними у цьому дослідженні як $\text{CrCl } 20\text{-}49 \text{ мл/хв}$) та тяжкими порушеннями функції нирок (визначеними у цьому дослідженні як $\text{CrCl} < 20 \text{ мл/хв}$) були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42-49 годин проти 48 годин у пацієнтів з нирковою недостатністю та здорових добровольців відповідно). Загальна експозиція ітраконазолу, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, визначеною на основі AUC, була знижена у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок приблизно на 30 % та 40 % відповідно.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок. Діаліз не впливає на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксипітраконазолу (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Дані щодо перорального застосування ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження з участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводили із застосуванням ітраконазолу для перорального застосування або для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування – 1 або 2 рази на добу.

При однаковій добовій дозі двократне введення, порівняно з однократним, давало пікові та мінімальні концентрації, порівнянні з однократною добовою дозою у дорослих.

Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу і загального кліренсу від віку пацієнта, проте був помічений слабкий зв'язок між віком пацієнта, об'ємом розподілу, $C_{\max}$ та кінцевим виведенням ітраконазолу. Уявний кліренс та об'єм розподілу залежали від маси тіла пацієнта.

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 в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату);
- аспергільоз та кандидоз;
- криптококоз (у тому числі криптококовий менінгіт): лікування імуноослаблених пацієнтів із криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи (ЦНС);
- підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибкової інфекції.

Ітраконазол слід призначати для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Лікарський засіб Есзол протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Протипоказано одночасне застосування лікарського засобу Есзол та субстратів CYP3A4 (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Вони включають:

<i>Аналгетики. Анестетики</i>		
Алкалоїди ерголіну (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)		
<i>Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антимікобактеріальні засоби.</i>		
<i>Антимікотичні засоби для системного застосування</i>		
Ізавуконазол		
<i>Антигельмінтні засоби. Протипротозойні засоби</i>		
Галофантрин		
<i>Антигістамінні засоби для системного застосування</i>		
Астемізол	Мізоластин	Терфенадин
<i>Антинеопластичні засоби</i>		
Іринотекан	Венетоклакс (у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією під час фази початку та титрування дози венетоклаксу)	
<i>Антитромботичні засоби</i>		
Дабігатран	Тикагрелор	
<i>Противірусні засоби для системного застосування</i>		

Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (із дасабувіром або без нього)		
<i>Засоби, що впливають на серцево-судинну систему</i>		
Аліскірен	Еплеренон	Хінідин
Бепридил	Фінеренон	Ранолазин
Дизопірамід	Івабрадин	Силденафіл (легенева гіпертензія)
Дофетилід	Лерканідипін	
Дронедарон	Нізольдипін	
<i>Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт</i>		
Цизаприд	Домперидон	Налоксегол
<i>Імуносупресанти</i>		
Воклоспорин		
<i>Засоби, що регулюють рівень ліпідів</i>		
Ловастатин	Ломітапід	Симвастатин
<i>Психоаналептики. Психолептики (антипсихотичні, анксіолітичні та снодійно-седативні)</i>		
Луразидон	Пімозид	Сертиндол
Мідазолам (для перорального застосування)	Кветіапін	Тріазолам
<i>Засоби, що впливають на сечовидільну систему</i>		
Аванафіл	Дарифенацин	Соліфенацин (у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього та важкого ступеня)
Дапоксетин	Фезотеродин (у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю середнього або важкого ступеня)	Варденафіл (у пацієнтів віком від 75 років)
<i>Інші</i>		
Колхіцин (у пацієнтів із порушеннями функції нирок та печінки)	Еліглустат (у пацієнтів із повільними метаболізаторами CYP2D6 (PM), проміжними метаболізаторами CYP2D6 (IM) або інтенсивними метаболізаторами (EMs), які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6)	

Лікарський засіб Есзол не слід призначати пацієнтам із ознаками дисфункції шлуночків, такими як застійна серцева недостатність (наявна або в анамнезі), за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю, чи інших серйозних інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб Есзол не застосовувати протягом вагітності (за винятком випадків, що загрожують життю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)).

Жінкам дітородного віку, які приймають лікарський засіб Есзол, слід використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування ітраконазолом, а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

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 є потужним інгібітором CYP3A4 та P-глікопротеїну, а також інгібітором білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Ітраконазол може змінювати фармакокінетику інших субстанцій, які спільно використовують цей метаболічний шлях або шляхи транспортування білка.

Приклади препаратів, які можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові, наведені за класами препаратів у таблиці 1.

Приклади препаратів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол, представлені в таблиці 2. Через кількість взаємодій потенційні зміни безпеки чи ефективності взаємодіючих препаратів не враховуються. Необхідно ознайомитися з інформацією про призначення взаємодіючого препарату для отримання додаткової інформації.

Взаємодії, описані в таблицях 1 і 2, класифікуються як протипоказані, не рекомендовані або такі, які слід застосовувати з обережністю з ітраконазолом, враховуючи ступінь підвищення концентрації та профіль безпеки взаємодіючого препарату (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації). Потенціал взаємодії перерахованих препаратів оцінювався на основі фармакокінетичних досліджень ітраконазолу та/або фармакокінетичних досліджень людини з іншими сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, із кетоконазолом) та/або даних *in vitro*:

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 очікувана користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак або симптомів 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 рекомендований у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу у плазмі крові.

Взаємодії, наведені в цих таблицях, були охарактеризовані в дослідженнях, які проводилися з рекомендованими дозами ітраконазолу. Однак ступінь взаємодії може залежати від введеної дози ітраконазолу. Сильніша взаємодія може виникнути при вищій дозі або *при меншому інтервалі дозування*. Екстраполяцію результатів на інші сценарії дозування або різні

препарати слід проводити з обережністю.

Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж 7-14 днів, залежно від дози та тривалості лікування.

У пацієнтів з цирозом печінки або у здорових добровольців, які отримують інгібітори CYP3A4, зниження концентрації в плазмі крові може бути навіть більш поступовим. Це особливо важливо на початку терапії препаратами, на метаболізм яких впливає ітраконазол (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 1

Приклади лікарських засобів, що можуть впливати на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові

Лікарські засоби (одноразова пероральна доза, якщо не зазначено інше) у межах класу	Очікуваний/ потенційний вплив на рівень ітраконазолу (↑ підвищення; ↔ = без змін; ↓ зниження)	Клінічний коментар (додаткову інформацію див. вище, а також у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування»)
<i>Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антимікобактеріальні засоби</i>		
Ізоніазид	Хоча ізоніазид не вивчався безпосередньо, він, ймовірно, ↓ концентрацію ітраконазолу	Не рекомендовано
Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу, перорально	Ітраконазол AUC ↓	Не рекомендовано
Рифабутин 300 мг 1 раз на добу, перорально	Ітраконазол C _{max} ↓ на 71 %, AUC ↓ на 74 %	Не рекомендовано
Ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на добу, перорально	Ітраконазол C _{max} ↑ на 53 %, AUC ↑ на 82 %	Застосовувати з обережністю
Еритроміцин 1 г	Ітраконазол C _{max} ↑ на 44 %, AUC ↑ на 36 %	Застосовувати з обережністю
Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, перорально	Ітраконазол C _{max} ↑ на 90 %, AUC ↑ на 92 %	Застосовувати з обережністю
<i>Протиепілептичні засоби</i>		
Карбамазепін, фенобарбітал	Попри те, що ці лікарські засоби не вивчалися безпосередньо, вони, ймовірно, ↓ концентрацію ітраконазолу	Не рекомендовано
Фенітоїн 300 мг 1 раз на добу, перорально	Ітраконазол C _{max} ↓ на 83 %, AUC ↓ на 93 %. Гідроксіітраконазол C _{max} ↓ на 84 %, AUC ↓ на 95 %	Не рекомендовано
<i>Антинеопластичні засоби</i>		

Іделалісіб	Хоча іделалісіб не досліджувався безпосередньо, він, ймовірно, ↑ концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
<i>Противірусні засоби для системного застосування</i>		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (з або без дасабувіру)	Хоча ці препарати не досліджували безпосередньо, очікується, що вони ↑ концентрацію ітраконазолу	Протипоказано
Ефавіренз 600 мг	Ітраконазол $C_{\max}$ ↓ на 37 %, AUC ↓ на 39 % Гідроксиітраконазол $C_{\max}$ ↓ на 35 %, AUC ↓ на 37 %	Не рекомендовано
Невірапін 200 мг 1 раз на добу, перорально	Ітраконазол $C_{\max}$ ↓ на 38 %, AUC ↓ на 62 %	Не рекомендовано
Кобіцистат, дарунавір (підсилений), елвітегравір (підсилений ритонавіром), фосампренавір (підсилений ритонавіром), ритонавір, саквінавір (підсилений ритонавіром)	Хоча ці лікарські засоби не досліджували безпосередньо, очікується, що вони ↑ концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
Індінавір 800 мг 2 рази на добу, перорально	Концентрація ітраконазолу ↑	Застосовувати з обережністю
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>		
Дилтіазем	Попри те, що дилтіазем не досліджувався безпосередньо, ймовірно, він ↑ концентрацію ітраконазолу	Застосовувати з обережністю
<i>Препарати для лікування порушень, пов'язаних з підвищеною або зниженою кислотністю</i>		
Антациди (бікарбонат алюмінію, кальцію, магнію або натрію), антагоністи H_2 -рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин), інгібітори протонної помпи (наприклад, лансопразол, омепразол, рабепразол)	Ітраконазол $C_{\max}$ ↓, AUC ↓	Застосовувати з обережністю
<i>Засоби, які впливають на дихальну систему</i>		
Люмакафтор/івакафтор 200/250 мг 2 рази на добу, перорально	Концентрація ітраконазолу ↓	Не рекомендовано
<i>Інші</i>		
Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Хоча звіробій не досліджувався безпосередньо, він, ймовірно, ↓ концентрацію ітраконазолу	Не рекомендовано

Таблиця 2

Приклади лікарських засобів, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати ітраконазол

Лікарські засоби (одноразова пероральна доза, якщо не зазначено інше) у межах класу	Очікуваний/потенційний вплив на рівень ітраконазолу (↑ = підвищення; ↔ = без змін; ↓ зниження)	Клінічний коментар (додаткову інформацію див. вище, а також у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування»)
Аналгетики. Анестетики		
Алкалоїди ерголіну (наприклад, дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін, метилергометрин)	Попри те, що безпосередньо не досліджувались, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Елетриптан, фентаніл	Попри те, що безпосередньо не досліджувались, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Не рекомендовано
Альфентаніл, бупренорфін (в/в і сублінгвально), канабіноїди, метадон, суфентаніл	Попри те, що безпосередньо не досліджувались, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
Оксикодон 10 мг, перорально	Оксикодон перорально: $C_{\max}$ ↑ на 45 %, AUC ↑ у 2,4 раза	Застосовувати з обережністю
Оксикодон 0,1 мг/кг, в/в	Оксикодон в/в: AUC ↑ на 51 %	Застосовувати з обережністю
Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антимікобактеріальні засоби.		
Антимікотичні засоби для системного застосування		
Ізавуконазол	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію ізавуконазолу	Протипоказано
Бедаквілін	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол, ймовірно, ↑ концентрацію бедаквіліну	Не рекомендовано
Рифабутин 300 мг 1 раз на добу, перорально	Рифабутин, концентрація ↑ (рівень невідомий)	Не рекомендовано
Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, перорально	Кларитроміцин, концентрація ↑	Застосовувати з обережністю
Деламанід	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію деламаніду	Застосовувати з обережністю
Протиепілептичні засоби		
Карбамазепін	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію карбамазепіну	Не рекомендовано
Протизапальні та протиревматичні засоби		
Мелоксикам 15 мг	Мелоксикам $C_{\max}$ ↓ на 64 %, AUC ↓ на 37 %	Застосовувати з обережністю

<i>Антигельмінтні; протипротозойні</i>		
Галофантрин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію галофантину	Протипоказано
Артемтр-люмефантрин, празиквантел	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
Хінін 300 мг	Хінін $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ на 96 %	Застосовувати з обережністю
<i>Антигістамінні засоби для системного застосування</i>		
Астемізол, мізоластин, терфенадин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Ебастин 20 мг	Ебастин $C_{\max}$ ↑ у 2,5 раза, AUC ↑ у 6,2 раза. Карабастин $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ у 3,1 раза	Не рекомендовано
Біластин, рупатадин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
<i>Антинеопластичні засоби</i>		
Іринотекан	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол ↑ концентрацію іринотекану та його активного метаболіту	Протипоказано
Венетоклакс	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол ↑ концентрацію венетоклаксу	Протипоказаний пацієнтам із хронічним лімфолейкозом під час початку та фази титрування дози венетоклаксу. В іншому випадку не рекомендується, якщо очікувана користь не переважає потенційний ризик. Необхідно ознайомитися з інформацією про призначення венетоклаксу.

Акситиніб, бозутиніб, кабазитаксел, кабозантиніб, церитиніб, кризотиніб, дабрафеніб, дазатиніб, доцетаксел, еверолімус, глаздегіб, ібрутиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, сунітиніб, темсіролімус, трабектедин, трастузумаб, емтанзин, алкалоїди барвінку (наприклад, вінфлунін, вінорельбін)	Хоча не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що ітраконазол ↑ концентрацію цих лікарських засобів, за винятком кабазитакселу та регорафенібу. Немає статистично значущих змін у експозиції кабазитакселу, але спостерігається велика варіабельність результатів. Очікується, що AUC регорафенібу зменшиться (за оцінкою активної частини)	Не рекомендовано
Кобіметиніб 10 мг	Кобіметиніб $C_{\max}$ ↑ у 3,2 раза, AUC ↑ у 6,7 раза	Не рекомендовано
Ентректиніб	Ентректиніб $C_{\max}$ ↑ на 73 %, AUC ↑ у 6 разів	Не рекомендовано
Олапариб 100 мг	Олапариб $C_{\max}$ ↑ на 40 %, AUC ↑ у 2,7 раза	Не рекомендовано
Талазопариб	Талазопариб $C_{\max}$ ↑ на 40 %, AUC ↑ на 56 %	Не рекомендовано
Алітретиноїн (перорально), бортезоміб, брентуксимабу ведотин, ерлотиніб, іделалісіб, іматиніб, нінтеданіб, панобіностат, понатиніб, руксолітиніб, сонідегіб, третіонін (перорально)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
Бусульфан 1 мг/кг кожні 6 годин	Бусульфан $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Застосовувати з обережністю
Гефітиніб 250 мг	Гефітиніб 250 мг $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ на 78 %	Застосовувати з обережністю
Пемігатиніб	Пемігатиніб $C_{\max}$ ↑ на 17 %, AUC ↑ на 91 %	Застосовувати з обережністю
Антитромботичні засоби		
Дабігатран, тікагрелор	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Апіксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Не рекомендовано
Цилостазол, кумарини (наприклад, варфарин)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
Противірусні засоби для системного застосування		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (з або без дасабувіру)	Ітраконазол може ↑ концентрацію паритапревіру	Протипоказано

Елбасвір/гразопревір, тенофовіру алафенаміду фумарат (TAF), тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Не рекомендовано
Кобіцистат, елвітегравір (підсилений ритонавіром), глекапревір/пібрентасвір, маравірок, ритонавір, саквінавір	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
Індінавір перорально 800 мг 3 рази на добу	Індінавір $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Застосовувати з обережністю
<i>Засоби, що впливають на серцево-судинну систему</i>		
Бепридил, дизопірамід, дофетилід, дронедазон, еплеренон, фінеренон, івабрадин, лерканідипін, нізолдипін, ранолазин, силденафіл (легенева гіпертензія)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Аліскірен 150 мг	Аліскірен $C_{\max}$ ↑ у 5,8 раза, AUC ↑ у 6,5 раза	Протипоказано
Хінідин 100 мг	Хінідин $C_{\max}$ ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4 раза	Протипоказано
Фелодипін 5 мг	Фелодипін $C_{\max}$ ↑ у 7,8 раза, AUC ↑ у 6,3 раза	Не рекомендовано
Ріоцигуат, тадалафіл (легенева гіпертензія)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Не рекомендовано
Бозентан, дилтіазем, гуанфацин, інші дигідропіридини (наприклад, амлодипін, ізрадипін, ніфедипін, німодипін), верапаміл	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол ↑ концентрацію бозентану	Застосовувати з обережністю
Дигоксин 0,5 мг	Дигоксин $C_{\max}$ ↑ на 34 %, AUC ↑ на 68 %	Застосовувати з обережністю
Надолол 30 мг	Надолол $C_{\max}$ ↑ у 4,7 раза, AUC ↑ у 2,2 раза	Застосовувати з обережністю
<i>Кортикостероїди для системного застосування. Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів</i>		
Циклесонід, сальметерол	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що він ↑ концентрацію сальметеролу та активного метаболіту циклесоніду	Не рекомендовано
Будесонід 1 мг інгаляційно, підшкірно	Будесонід інгаляційно: $C_{\max}$ ↑ на 65 %, AUC ↑ у 4,2 раза. Будесонід (інші форми випуску): концентрація ↑	Застосовувати з обережністю

Дексаметазон 5 мг, в/в. Дексаметазон 4,5 мг, перорально	Дексаметазон в/в: $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ у 3,3 раза Дексаметазон перорально: $C_{\max} \uparrow$ на 69 %, AUC $\uparrow$ у 3,7 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон 1 мг 2 рази на добу, інгаляційно	Флутиказон концентрація $\uparrow$	Застосовувати з обережністю
Метилпреднізолон 16 мг, перорально, в/в	Метилпреднізолон перорально: $C_{\max} \uparrow$ на 92 %, AUC $\uparrow$ у 3,9 раза Метилпреднізолон в/в: AUC $\uparrow$ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Флутиказон, інтраназально	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол $\uparrow$ концентрацію флутиказону, що вводиться інтраназально	Застосовувати з обережністю
<i>Антидіабетичні засоби</i>		
Репаглінід 0,25 мг	Репаглінід $C_{\max} \uparrow$ на 47 %, AUC $\uparrow$ на 41 %	Застосовувати з обережністю
Саксагліптин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію саксагліптину	Застосовувати з обережністю
<i>Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт</i>		
Цизаприд, налоксегол	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Домперидон 20 мг	Домперидон $C_{\max} \uparrow$ у 2,7 раза, AUC $\uparrow$ у 3,2 раза	Протипоказано
Апрепітант, лоперамід, нетупітант	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
<i>Імунодепресанти</i>		
Воклоспорин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію воклоспорину	Протипоказано
Сиролімус (рапаміцин)	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію сиролімусу	Не рекомендовано
Циклоспорин, такролімус	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію циклоспорину	Застосовувати з обережністю
Такролімус 0,03 мг/кг 1 раз на добу, в/в	Такролімус в/в концентрація $\uparrow$	Застосовувати з обережністю
<i>Лікарські засоби, які регулюють рівень ліпідів</i>		
Ломітапід	Хоча безпосередньо не досліджувався, він може $\uparrow$ концентрацію ломітапід	Протипоказано
Ловастатин 40 мг	Ловастатин $C_{\max} \uparrow$ 14,5-> 20 разів, AUC $\uparrow$ >14,8 - > 20 разів. Ловастатинова кислота $C_{\max} \uparrow$ 11,5-13 разів, AUC $\uparrow$ 15,4-20 разів	Протипоказано
Симвастатин 40 мг	Симвастатинова кислота $C_{\max} \uparrow$ у 17 разів, AUC $\uparrow$ у 19 разів	Протипоказано

Аторвастатин	Аторвастатинова кислота: $C_{\max}$ або $\leftrightarrow$, або $\uparrow$ у 2,5 раза; AUC $\uparrow$ від 40 % до 3 разів)	Не рекомендовано
<i>Психоаналептики.</i>		
<i>Психолептики (наприклад, антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні)</i>		
Луразидон, пімозид, кветіапін, сертиндол	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано
Мідазолам 7,5 мг, перорально	Мідазолам перорально: $C_{\max}$ $\uparrow$ від 2,5 до 3,4 раза, AUC $\uparrow$ від 6,6 до 10,8 раза	Протипоказано
Тріазолам 0,25 мг	Тріазолам $C_{\max}$ $\uparrow$, AUC $\uparrow$	Протипоказано
Альпразолам 0,8 мг	Альпразолам $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ у 2,8 раза	Застосовувати з обережністю
Арипіпразол 3 мг	Арипіпразол $C_{\max}$ $\uparrow$ на 19 %, AUC $\uparrow$ на 48 %	Застосовувати з обережністю
Бротизолам 0,5 мг	Бротизолам $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ у 2,6 раза	Застосовувати з обережністю
Буспірон 10 мг	Буспірон $C_{\max}$ $\uparrow$ у 13,4 раза, AUC $\uparrow$ у 19,2 раза	Застосовувати з обережністю
Мідазолам 7,5 мг, в/в	Мідазолам 7,5 мг, в/в: концентрація $\uparrow$; хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол, ймовірно, $\uparrow$ концентрацію мідазоламу після перорального застосування.	Застосовувати з обережністю
Рисперидон 2-8 мг на добу	Рисперидон та активний метаболіт: концентрація $\uparrow$	Застосовувати з обережністю
Зопіклон 7,5 мг	Зопіклон $C_{\max}$ $\uparrow$ на 30 %, AUC $\uparrow$ на 70 %	Застосовувати з обережністю
Карипразин, галантамін, галоперидол, ребоксетин, венлафаксин	Хоча безпосередньо не досліджувався, він може $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
<i>Засоби, що впливають на дихальну систему</i>		
Лумакафтор/івакафтор 200/250 мг 2 рази на добу перорально	Івакафтор $C_{\max}$ $\uparrow$ у 3,6 раза, AUC $\uparrow$ у 4,3 раза Лумакафтор $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\leftrightarrow$	Не рекомендовано
Івакафтор	Хоча безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що ітраконазол $\uparrow$ концентрацію івакафтору	Застосовувати з обережністю
<i>Засоби, що впливають на статеві гормони</i>		
Каберголін, дієногест, уліпристал	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю
<i>Урологічні препарати</i>		
Аванафіл, дапоксетин, дарифенацин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може $\uparrow$ концентрацію цих лікарських засобів	Протипоказано

Фезотеродин	Хоча не досліджувався безпосередньо, ймовірно, що ітраконазол ↑ концентрацію активних метаболітів 5-гідроксиметил-толтеродину	Протипоказано пацієнтам з помірною/тяжкою нирковою/печінковою недостатністю. Слід уникати одночасного застосування пацієнтам з нирковою/печінковою недостатністю легкого ступеня. Застосовувати з обережністю пацієнтам з нормальною функцією нирок/печінки з максимальною дозою фезотеродину 4 мг.
Соліфенацин	Хоча безпосередньо не досліджувався, ітраконазол може ↑ концентрацію соліфенацину	Протипоказано пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. З обережністю застосовувати всім іншим пацієнтам з максимальною дозою соліфенацину 5 мг.
Варденафіл	Хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, він може ↑ концентрацію варденафілу	Протипоказано пацієнтам віком від 75 років. Не рекомендовано пацієнтам віком до 75 років.
Альфузозин, силодозин, тадалафіл (для лікування еректильної дисфункції та доброякісної гіперплазії передміхурової залози), тамсулозин, толтеродин	Хоча безпосередньо не досліджувався, він може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Не рекомендовано
Дутастерид, імідафенацин, силденафіл (для лікування еректильної дисфункції)	Хоча безпосередньо не досліджувався, він може ↑ концентрацію цих лікарських засобів	Застосовувати з обережністю

Оксибутинін 5 мг	Оксибутинін $C_{\max}$ ↑ у 2 рази, AUC ↑ у 2 рази. N-дезетилоксибутинін $C_{\max}$ ↔, AUC ↔. Після трансдермального введення: хоча ітраконазол безпосередньо не досліджувався, ймовірно, що після трансдермального введення він ↑ концентрацію оксибутиніну.	Застосовувати з обережністю
Інші		
Колхіцин	Хоча не вивчався безпосередньо, ітраконазол може ↑ концентрацію колхіцину	Протипоказаний пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю. Не рекомендовано іншим пацієнтам.
Еліглустат	Очікується, що ітраконазол ↑ концентрацію еліглустату, хоча він безпосередньо не досліджувався	Протипоказано пацієнтам з повільним метаболізмом CYP2D6. Протипоказано пацієнтам з помірним чи інтенсивним метаболізмом, які приймають сильний або помірний інгібітор CYP2D6. З обережністю застосовувати пацієнтам з помірним та сильним метаболізмом CYP2D6. Для пацієнтів із сильним метаболізмом CYP2D6 та порушенням функції печінки легкого ступеня слід розглянути дозу еліглустату 84 мг на добу.
Цинакальцет	Хоча безпосередньо не досліджувався, він може ↑ концентрацію цинакальцету	Застосовувати з обережністю

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість

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

Вплив на серце

У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, яке минало до наступної інфузії. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект. Повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної з його застосуванням. 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.

Лікарський засіб Есзол не слід приймати пацієнтам із 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 діагнозу, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза), а також 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 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 необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть виявляти негативний інотропний ефект, що 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 ітраконазолу дуже рідко повідомляли про тяжку гепатотоксичність, у тому числі гостру печінкову недостатність 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 спостерігалися протягом першого місяця лікування, у тому числі протягом першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі появи симптомів гепатиту: анорексії, нудоти, блювання, підвищеної втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. При наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження функції печінки.

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 з участю пацієнтів, хворих на цироз,

яким застосовували одноразові дози таблеток ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним або аномальним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування ітраконазолом категорично не рекомендується, за винятком серйозних або загрозливих для життя ситуацій, тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки у пацієнтів із активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від застосування інших лікарських засобів (див. також розділ «Фармакокінетика»).

Зниження кислотності шлунка

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу з таблеток погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлункового соку внаслідок захворювання (наприклад, ахлогідрією) або які одночасно з ітраконазолом застосовують препарати, що знижують кислотність шлункового соку, рекомендується приймати ітраконазол, запиваючи його кислим напоєм (наприклад, недієтичною колою). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки очікувана користь від застосування переважає потенційний ризик. Загалом рекомендується при підборі дози ітраконазолу для пацієнтів літнього віку враховувати наявність у них більшої частоти зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань чи терапії іншими лікарськими засобами.

Порушення функції нирок

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені. 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 слід розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху

Повідомляли про випадки тимчасової або стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали 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 ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необоротною.

Пацієнти з імунною недостатністю

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, у пацієнтів з нейтропенією, СНІДом або трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») таблетки ітраконазолу 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 або криптококоз (менінгеальний або неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримувального лікування.

Нейропатія

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу, слід припинити прийом лікарського засобу.

Муковісцидоз

У пацієнтів з муковісцидозом при пероральному застосуванні розчину ітраконазолу в дозі 2,5 мг/кг 2 рази на добу спостерігали варіабельність терапевтичних рівнів ітраконазолу при досягненні стану рівноважних концентрацій. Концентрація ітраконазолу > 250 нг/мл у цьому стані була досягнута приблизно у 50 % пацієнтів віком від 16 років, але в жодного з пацієнтів віком до 16 років. Якщо пацієнт не має клінічної відповіді на ітраконазол, слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію.

Перехресна резистентність

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

Взаємозамінність

Не рекомендується взаємно замінювати ітраконазол – таблетки та розчин оральний. Це пов'язано з тим, що при прийомі однієї і тієї ж дози препарату експозиція препарату більша при прийомі розчину для перорального застосування, ніж при застосуванні таблеток.

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 протипоказані, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділах «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Допоміжні речовини

Препарат містить цукор та лактозу. У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Є обмежені дані щодо застосування ітраконазолу у період вагітності. Повідомляли про випадки аномалій розвитку (вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку). Однак причинний зв'язок з ітраконазолом не був встановлений. Епідеміологічні дані щодо впливу ітраконазолу у І 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.

Жінки репродуктивного віку

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

Період годування груддю

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

Фертильність

У щурів ітраконазол не впливав на фертильність самців або самок у дозах, які виявляли ознаки загальної токсичності. Вплив на людей невідомий.

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

Досліджень щодо впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. 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 або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки застосовувати перорально одразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Таблетки слід ковтати цілими.

Схеми лікування дорослих для кожного показання

Показання для застосування	Доза
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу 1 день або 200 мг 1 раз на добу 3 дні
Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу 7 днів
Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба	100 мг 1 раз на добу 2 тижні 200 мг 1 раз на добу 7 днів
Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг 1 раз на добу 4 тижні
Орофарингеальний кандидоз	100 мг 1 раз на добу 2 тижні

Таблиця 4

Рекомендації щодо дозування залежно від типу інфекції

Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість
Онїхомікози	200 мг 1 раз на добу	3 місяці
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання, які мають непереносимість терапії амфотерицином В або вориконазолом.	2-5 місяців
Кандидоз	100-200 мг 1 раз на добу	3 тижні - 7 місяців
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	1-6 місяців
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	2 місяці - 1 рік
Гістоплазмоз	200 мг 1 раз на добу 200 мг 2 рази на добу	8 місяців
Лімфошкірний та шкірний споротрихоз	200 мг 1 раз на добу (локалізовані ураження) 200 мг 2 рази на добу (поширені ураження)	3 - 6 місяців
Позашкірний споротрихоз (після поліпшення стану при лікуванні амфотерицином В)	200 мг 2 рази на добу	12 місяців
Паракокцидіоїдомікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців
Хромомікоз	100-200 мг 1 раз на добу	6 місяців
Бластомікоз	100 мг 1 раз на добу 200 мг 2 рази на добу	6 місяців

Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді

Діти

Безпека та ефективність застосування ітраконазолу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. Наявні дотепер дані описані у розділах «Фармакокінетика» та «Побічні реакції», але жодні рекомендації щодо застосування не можуть бути надані.

Пацієнти літнього віку

Клінічні дані щодо застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Таким пацієнтам ітраконазол рекомендується застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь переважає потенційний ризик. Загалом рекомендується підбирати дозу для пацієнтів літнього віку з урахуванням більшої частоти зниження функції печінки, нирок або серця, а також супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції нирок обмежені. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам та розглянути питання про коригування дози.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Клінічні дані застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функції печінки обмежені. Слід бути обережними при застосуванні цього лікарського засобу таким пацієнтам (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування.

Симптоми та ознаки

Загалом побічні реакції, про які повідомляли у разі передозування, мали схожий профіль з побічними реакціями, що виникали при прийомі ітраконазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування

У разі передозування слід вжити підтримувальних заходів. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Рекомендується звернутися до токсикологічного центру для визначення останніх рекомендацій щодо лікування передозування.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні ітраконазолу, про які повідомлялося у процесі досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були алергічні реакції, серцева недостатність/застійна серцева недостатність/набряк легенів, панкреатит, тяжка

гепатотоксичність (включаючи декілька випадків гострої печінкової недостатності з летальним наслідком) та тяжкі реакції з боку шкіри. Частота побічних реакцій та інші побічні реакції наведені нижче. Додаткову інформацію щодо інших серйозних ефектів див. у розділі «Особливості застосування».

Побічні реакції, наведені нижче, були отримані в результаті відкритих та подвійних сліпих клінічних досліджень із застосуванням капсул референтного лікарського засобу за участю 8499 пацієнтів у лікуванні дерматомікозів або оніхомікозів, а також зі спонтанних повідомлень.

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. 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 ($< 1/10\,000$), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Побічні реакції		
<i>Інфекції та інвазії</i>		
Нечасто	Синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт	
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>		
Рідко		Лейкопенія
<i>З боку імунної системи</i>		
Нечасто		Гіперчутливість*
Рідко		Сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції
<i>З боку метаболізму</i>		
Рідко		Гіпертригліцеридемія
<i>З боку нервової системи</i>		
Часто		Головний біль
Рідко		Тремор, парестезія, гіпестезія, дисгевзія
<i>З боку органів зору</i>		
Рідко		Порушення зору (у тому числі помутніння зору та диплопія)
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>		
Рідко		Тимчасова чи стійка втрата слуху*, шум у вухах
<i>З боку серця</i>		
Рідко		Застійна серцева недостатність*
<i>З боку дихальної системи та органів середостіння</i>		
Рідко		Диспное
<i>З боку травної системи</i>		
Часто		Біль у животі, нудота
Нечасто		Діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм
Рідко		Панкреатит
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>		
Нечасто		Порушення функції печінки

Рідко		Тяжка гепатотоксичність (у т. ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
Нечасто		Кропив'янка, висипання, свербіж
Рідко		Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість
<i>З боку сечовидільної системи</i>		
Рідко		Полакіурія
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>		
Нечасто		Розлади менструального циклу
Рідко		Ерекtilьна дисфункція
<i>Загальні розлади та реакції у місці застосування</i>		
Рідко		Набряки
<i>Лабораторні дослідження</i>		
Рідко		Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові

* Див. розділ «Особливості застосування».

-

Опис окремих побічних реакцій

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані із застосуванням ітраконазолу, про які повідомлялося у процесі клінічних досліджень, розчину орального та розчину для внутрішньовенного застосування, за винятком запалення у місці ін'єкції, оскільки ця побічна реакція є специфічною лише для розчину для внутрішньовенного введення.

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції.

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

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: периферична нейропатія*, запаморочення, сонливість.

З боку серця: серцева недостатність, недостатність лівого шлуночка, тахікардія.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів середостіння: набряк легенів, дисфонія, кашель.

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритематозні висипання, гіпергідроз.

З боку м'язово-скелетної системи: міалгія, артралгія.

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

Загальні розлади та реакції у місці введення: генералізований набряк, набряк обличчя, біль у грудній клітці, гарячка, біль, втомленість, озноб.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення в результатах аналізу сечі.

Діти

Безпека застосування капсул ітраконазолу досліджувалася за участю 165 педіатричних пацієнтів віком від 1 до 17 років, які брали участь у 14 клінічних дослідженнях (4 подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження; 9 відкритих досліджень; 1 дослідження з відкритою фазою, за якою слідувала подвійна сліпа фаза). Ці пацієнти отримали щонайменше 1 дозу капсул ітраконазолу для лікування грибкових інфекцій, були зібрані дані з безпеки.

На основі зведених даних з безпеки, отриманих у цих клінічних дослідженнях, побічними реакціями, про які часто повідомлялося, у дітей були: головний біль (3,0 %), блювання (3,0 %), біль у животі (2,4 %), діарея (2,4 %), порушення функції печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив'янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій у дітей подібна до тих, що спостерігаються у дорослих, але з вищою частотою.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 або по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.