

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
элеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2015 жылғы “19” қараша
№ 1263 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Орунгал®

Саудалық атауы
Орунгал®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Итраконазол

Дәрілік түрі
Капсулалар 100 мг

Құрамы

Бір капсуланың құрамында
белсенді зат: 100 мг итраконазол,
қосымша заттар: сахароза, гипромелоза 2910 5mPa.s, макрогол 20000,
капсуланың құрамы: азорубин (E122), титанның қостотығы (E171),
индигокармин (E132), желатин.

Сипаттамасы

№ 0 өлшемді, қызғылт түсті мөлдір корпусы және мөлдір емес көгілдір түсті қақпақшасы бар қатты желатин капсулалар. Капсула ішіндегісі – крем түсті пеллеттер.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған зеңге қарсы препараттар.

Триазол туындылары. Итраконазол

АТХ коды J02AC02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Жалпы фармакокинетикалық сипаттамасы

Итраконазол фармакокинетикасы дені сау субъектілерде, емделушілердің ерекше топтарында, сондай-ақ препаратты бір рет және қайталап тағайындағанда зерттелген. Жалпы алғанда, итраконазол қан ағыны жүйесіне жақсы сіңеді. Плазмадағы ең жоғары концентрациясына пероральді қабылдағаннан кейін 2-5 сағат ішінде жетеді. Итраконазол фармакокинетикасы дозаға тәуелді емес, тиісінше препарат қайта қабылдағаннан кейін плазмада жинақталады. Плазмадағы тепе-теңдік концентрациясына препаратты күніне бір рет 100 мг, күніне бір рет 200 мг және күніне екі рет 200 мг пероральді қабылдағанда 15 күн ішінде тиісінше C_{\max} 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл және 2,0 мкг/мл жетеді. Жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі әдетте бір рет қабылдағанда 16 – 28 сағатты және көп рет қабылдағанда 34 – 42 сағатты құрайды. Итраконазолдың қан плазмасындағы концентрациясы емді тоқтатқаннан кейін доза тағайындалуына және ем ұзақтығына қарай, 7-14 күн ішінде іс жүзінде анықталмайтын мәнге дейін төмендейді. Итраконазолды жоғарырақ дозаларда қабылдағанда оның клиренсі төмендейді, бұл бауырдағы метаболизм жүйесінің қанығуына байланысты.

Абсорбциясы

Итраконазол пероральді қабылдағаннан кейін жылдам сіңеді. Плазмадағы өзгермеген дәрілік препараттың ең жоғары концентрациясына пероральді қабылдағаннан кейін 2-5 сағат ішінде жетеді. Итраконазол биожетімділігінің абсолютті деңгейі 55% жуықты құрайды. Пероральді биожетімділігі капсуланы тойып тамақтанғаннан кейін қабылдағанда ең жоғары болады.

Итраконазолдың капсулалардан сіңуі асқазан сөлінің қышқылдығы төмен емделушілерде, мысалы, асқазандағы тұз қышқылының секрециясын бәсеңдететін препараттар (H₂-гистаминді рецепторлар антагонистері, протон помпасы тежегіштерінің антагонистері сияқты) қабылдау аясында немесе әртүрлі аурулар аясындағы ахлоргидриясы бар емделушілерде азайған. Бұндай емделушілерде аш қарында итраконазол сіңуі Орунгал® препаратының капсулаларын бір мезгілде қышқыл сусындармен (ем-дәмдік емес кола сияқты) қабылдағанда артады. Алдын ала ранитидиннің H₂-гистаминді рецепторлар антагонисін қабылдағаннан кейін Орунгал® препаратының капсулаларын 200 мг дозада бір рет аш қарынға ем-дәмдік емес коламен бірге қабылдағанда итраконазол сіңуі тек осы препаратты қабылдағандағы Орунгал® препаратының капсулаларының сіңуімен салыстырарлық болды.

Итраконазолды капсула түрінде қабылдағандағы итраконазол экспозициясы дәл сол дозаны ішуге арналған ерітінді түрінде қабылдаған итраконазол экспозициясымен салыстырғанда төмен болды.

Таралуы

Плазмадағы итраконазолдың басым бөлігі ақуыздармен (99,8%), негізінен альбуминмен (99,6% гидроксид-метаболит үшін) байланысты. Сондай-ақ итраконазолдың липидтерге айқын тектестігі бар. Плазмадағы итраконазолдың бос фракциясы тек 0,2% құрайды. Итраконазолдың организмдегі таралуы үлкен болжамды таралу көлемімен жүреді (> 700 л), бұл тіндердегі қарқынды таралуына болжам жасауға мүмкіндік береді. Препараттың өкпе, бүйрек, бауыр, сүйек, асқазан, көкбауыр және бұлшықеттердегі концентрациясы плазмадағы тиісінше концентрациясынан екі-үш есе жоғары, бұл арада препараттың құрамында кератин бар тіндердегі, әсіресе терідегі концентрациясы плазмадағы концентрациясынан шамамен 4 есе артады. Жұлын-ми сұйықтығындағы концентрациясы қан плазмасындағыдан елеулі төмен, дегенмен итраконазолдың цереброспинальді сұйықтықта болатын инфекция қоздырғыштарына қарсы әсері көрсетілді.

Метаболизмі

Итраконазол бауырдағы қарқынды метаболизмімен сипатталады, соның нәтижесінде метаболиттердің көп саны түзіледі. *In vitro* зерттеулеріндегі бақылауларға сәйкес, СУР3А4 итраконазол метаболизміне қатысатын негізгі фермент болып табылады. Негізгі метаболит *in vitro* итраконазолмен салыстырғанда, зенге қарсы белсенділік танытатын гидроксид-итраконазол болып табылады. Гидроксид-метаболиттің плазмадағы концентрациясы итраконазолдың тиісінше концентрациясынан шамамен екі есе жоғары.

Шығарылуы

Итраконазол ішуге арналған ерітіндіні қабылдағаннан кейін бір апта ішінде көбіне несеппен (35%) және нәжіспен (54%) белсенді емес метаболиттер түрінде шығарылады. Итраконазол және оның белсенді метаболиті гидроксидитраконазолдың бүйрекпен экскрециялануы көктамыр ішіне енгізілген препараттың дозасының 1% азын құрайды.

14С-таңбаланған препаратты пероральді қабылдағаннан кейінгі фармакокинетикасын зерттеудің нәтижесі негізінде өзгермеген итраконазолдың нәжіспен шығарылуы қабылданған дозаның 3%-нан 18% дейін ауытқиды.

Емделушілердің ерекше тобы

Бауыр функциясы бұзылуы бар емделушілер

Итраконазол көбіне бауырда метаболизденеді. Фармакокинетикасын зерттеу барысында бауыр циррозы бар емделушілердегі және дені сау еріктілердегі фармакокинетикалық көрсеткіштер салыстырылды. Бауыр циррозы бар емделушілерде 100 мг итраконазолды бір рет қабылдағанда плазмадағы итраконазолдың орташа ең жоғары концентрациясы (C_{max}) дені сау емделушілердегімен салыстырғанда елеулі төмен (47%-ға) болды. Бір реттік дозасын қабылдағанда орташа жартылай шығарылу кезеңі бауыр циррозы бар

емделушілерде ұлғайған және бұл зерттеуде дені сау еріктілердегі 16+5 сағатпен салыстырғанда 37+17 сағатты құраған. Бауыр циррозы бар емделушілердегі және дені сау еріктілердегі итраконазолдың орташа экспозициясы («концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан - AUC) ұқсас болды. Бауыр циррозы бар емделушілердегі итраконазолды ұзақ уақыт қолдану туралы деректер жоқ («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылуы бар емделушілер

Бүйрек функциясы бұзылуы бар емделушілерді емдеуге арналған итраконазолды пероральді қолдану туралы деректер шектеулі. Орташа креатинин клиренсі 13 мл/мин x 1,73 м² құрайтын уремиясы бар емделушілерде итраконазолдың (AUC) жүйелік әсері негізгі популяциямен салыстырғанда біршама төмен болды. Амбулаторлық жағдайларда жүргізілген гемодиализдің немесе ұзақ перитонеальді диализдің итраконазолдың фармакокинетикалық көрсеткіштеріне (T_{max}, C_{max} және AUC_{0-8ч}) елеулі әсері анықталмаған.

Препаратты бір рет көктамыр ішіне енгізуден кейінгі итраконазолдың ақырғы жартылай шығарылу кезеңі бүйрек функциясының елеусіз (зерттеулерде креатинин клиренсі 50-79 мл/мин ретінде анықталады), орташа (креатинин клиренсі 20-49 мл/мин) немесе айқын бұзылуы бар (креатинин клиренсі < 20 мл/мин) емделушілерде дені сау адамдардағы осындаймен ұқсас (орташа мәнінің диапазоны 48 сағатпен салыстырғанда бүйрек функциясы бұзылуы бар емделушілерде және дені сау еріктілерде, тиісінше 42-49 сағат). AUC көрсеткіштерін бағалау негізіндегі, итраконазолдың жалпы экспозициясы бүйрек функциясының орташа және айқын бұзылуы бар емделушілерде бүйрек функциясы бұзылмаған емделушілермен салыстырғанда шамамен тиісінше 30% және 40%-ға төмендеген.

Итраконазолды бүйрек функциясының бұзылуы бар емделушілерде ұзақ пайдалану туралы деректер қол жетімсіз. Диализ жүргізу итраконазолдың немесе гидроксиитраконазолдың жартылай шығарылу кезеңіне немесе клиренсіне әсер етпейді.

Балалар

Балалық жастағы емделушілерде итраконазол фармакокинетикасы туралы деректер шектеулі. 5 айлықтан 17 жасқа дейінгі жастағы балалар мен жасөспірімдердегі фармакокинетикасын клиникалық зерттеулер итраконазолды капсулаларда, ішуге арналған ерітінді және көктамыр ішіне енгізуге арналған ерітінді түрінде қолданумен жүргізілді. Препараттың капсула және ішуге арналған ерітінді түріндегі жеке дозалары күніне бір немесе екі рет қабылдағанда 1,5-ден 12,5 мг/кг/күн дейін ауытқыды. Препаратты күніне бір және дәл сондай тәуліктік дозада екі рет қабылдағанда күніне бір рет қабылдаумен салыстырғанда ең жоғары және төмен плазмалық концентрациясы итраконазолды күніне бір рет қабылдаған ересек

емделушілердегі осындаймен салыстырарлық болды. Итраконазолдың АУС көрсеткіші мен оның жалпы клиренсінің тіркелген елеулі жасқа байланысты айырмашылығы болмады; сирек жағдайларда емделушінің жасы және препараттың таралу көлемінің мәні, Стах және жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі арасында елеусіз өзара байланыс байқалды. Итраконазолдың анықталған клиренсі және оның таралу көлемі емделушінің дене салмағына тәуелді.

Фармакодинамикасы

Итраконазол, триазол қатарының препараты, кең ауқымдағы белсенділікке ие. *In vitro* зерттеулерінде итраконазолдың зең жасушаларындағы эргостерол синтезін бұзатыны көрсетілген. Эргостерол зеңдердің жасуша жарғақшасының өмірік маңызы бар компоненті болып табылады. Сондықтан бұл заттың синтезі бұзылуы зеңге қарсы әсерге алып келеді. Итраконазол үшін сезімталдықтың бақылау нүктесі беткейлік микоздарда бөлінетін тек *Candida* зеңдерінің штаммдары (CLSI M27-A2 әдісі бойынша (сұйық қоректік ортада сұйылту көмегімен сезімталдық анықтаудың эталон әдісі), EUCAST критерийлері бойынша бағалау жүргізілмеген) үшін ғана анықталған. Одан әрі қарай микроорганизмдердің сезімталдығының бақылау нүктелері CLSI критерийі бойынша жіктелген: сезімтал, $\leq 0,125$; сезімтал, сезімталдығы дозаға байланысты, 0,25 - 0,5; резистентті, ≥ 1 мкг/мл. Мицелиальді зеңдер үшін интерпретацияланатын бақылау нүктелері анықталмаған. *In vitro* зерттеулерінде итраконазолдың адам үшін патогенді концентрацияларда әдетте ≤ 1 мкг/мл зеңдердің кең ауқымының өсуін тежейтіні көрсетілді. Олардың арасында: дерматофиттер (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); ашытқылар (*Candida spp.*, **қоса** *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* және *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, **қоса** *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii*; және ашытқы және зеңдердің басқа да түрлері.

Әртүрлі *Candida* штаммдарынан итраконазолға азырақ сезімталдығымен әдетте *Candida krusei*, *Candida glabrata* және *Candida tropicalis* сипатталады, олардың кейбір изоляттары *in vitro* жағдайларында итраконазолға бірдей емес дәрежедегі резистенттілік білдіреді.

Итраконазолмен тежелмейтін негізгі зеңдер типтеріне *Zygomycetes* (мысалы, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* және *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* және *Scopulariopsis spp.* жатады.

Азол қатарының зеңге қарсы препараттарына резистенттілік баяу дамиды, бұл көбіне бірнеше генетикалық мутация салдары болып табылады. Дамудың анықталған механизміне негізгі фермент 14 α -деметилазаны кодтаушы ERG11

генінің шамадан тыс синтезі, препараттың нысанаға тектестігі төмендеуіне алып келетін ERG11 геннің нүктелік мутациясын және/немесе эффлюкс жоғарылауына алып келетін тасымалдаушының шамадан тыс синтезі жатады. Кластың бір өкіліне резистенттілік болуы басқа препараттарға міндетті түрде резистенттілігін білдірмесе де, *Candida spp.* үшін азол қатарының препараттарының жеке-дара өкілдері арасындағы айқаспалы резистенттілік анықталды. Итраконазол-резистентті штаммдар *Aspergillus fumigatus* туралы хабарланды

Қолданылуы

- вульвовагиналды кандидозда
 - кебек тәрізді теміреткіде
 - итраконазолға сезімтал дерматофиттардан туындайтын (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) дерматомикозда, мысалы табан дермофитиясы, шаптық дерматомикоз, дененің жоғарғы бөлігінің дермофитиясы, қол және алақан дерматомикозында.
 - ауыз қуысы кандидозында
 - дерматофиттерден және/немесе ашытқылардан туындаған онихомикозда
 - гистоплазмозда
 - бірінші желідегі зеңге қарсы ем дұрыс болмаған немесе тиімсіз болған жағдайдағы жүйелік зеңдік ауруларда. Бұл жасырын патологиямен, патогендік микроорганизмдерге сезімталдық болмауымен немесе дәрілік заттардың уыттылығымен байланысты болуы мүмкін
 - аспергиллезде және кандидозда
 - криптококкозда (криптококкты менингитті қоса):
криптококкозы бар иммунитеті төмендеген адамдарға, сондай-ақ орталық жүйке жүйесінің криптококкозы бар барлық емделушілерге
 - жасырын зеңдік инфекцияның қайталануын болдырмау үшін ЖИТС-пен науқастарда демеуші емде
- Стандартты ем пайдалану дұрыс болмаған жағдайдағы ұзақ уақыттық нейтропения кезінде зеңдік инфекцияның профилактикасы үшін көрсетілген

Қолдану тәсілі және дозалары

Орунгал® капсулалары оңтайлы сіңуі үшін тойып тамақтанғаннан кейін дереу қабылдануы тиіс. Капсулалар тұтас жұтылу керек.

Көрсетіліміне қарай ересектерге арналған ем сызбасы:

Қолданылуы	Дозасы	Ескерту
Вульвовагиналдық	200 мг күніне екі рет 1	

кандидоз	күн бойы	
Кебек тәрізді теміреткі	200 мг күніне бір рет 7 күн бойы	
Дененің жоғарғы бөлігінің дермофитиясы, шаптық дерматомикоз	100 мг күніне бір рет 15 күн бойы немесе 200 мг күніне бір рет 7 күн бойы	
Табан дермофитиясы, қол және алақан дерматомикозы	100 мг күніне бір рет 30 күн бойы	
Орофарингеальді кандидоз	100 мг күніне бір рет 15 күн бойы	Иммунитет бұзылуы (ЖИТС) бар С емделушілер үшін немесе препараттың сіңуі төмендеуіне байланысты нейтропениясы бар емделушілер үшін аталған топтарда күніне бір рет 15 күн бойы дозаны 200 мг дейін біртіндеп арттыру
Онихомикоз (аяқ башпайларының тырнақтарында, тырнақ пластинкасының зақымдануы немесе онсыз) бар	200 мг күніне бір рет 3 ай бойы	

Тері, вульвовагинальді және орофарингеальді инфекцияларда, оңтайлы клиникалық және микологиялық әсерге ем тоқтатылғаннан кейін 1-4 аптадан соң, ал тырнақ зақымдануларында ем тоқтатылғаннан кейін 6-9 айдан соң қол жетеді. Бұл итраконазолдың қан плазмасынан шығарылуына қарағанда аталған заттың теріден, тырнақтан және шырышты қабықтардан шығарылуы баяу жүруінен туындайды.

Жүйелік зеңдік инфекцияларда емнің ұзақтығы емге клиникалық және микологиялық реакциялармен анықталады:

Қолданылуы	Дозасы ¹	Ескерту
Аспергиллез	200 мг күніне бір рет	Инвазиялық немесе

		диссеминацияланған аурулар жағдайында дозаны күніне екі рет 200 мг дейін жоғарылатады.
Кандидоз	100 - 200 мг күніне бір рет	Инвазиялық немесе диссеминацияланған аурулар жағдайында дозаны күніне екі рет 200 мг дейін жоғарылатады.
Менингеальді емес криптококкоз	200 мг күніне бір рет	«Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз
Криптококкты менингит	200 мг күніне екі рет	
Гистоплазмоз	200 мг күніне бір рет - 200 мг күніне екі рет	
ЖИТС-пен науқастарда демеуші ем	200 мг күніне бір рет	Сіңуі бұзылуы бойынша төмендегі ескертулерді қараңыз
Нейтропения профилактикасы	200 мг күніне бір рет	Сіңуі бұзылуы бойынша төмендегі ескертулерді қараңыз

¹ Емнің ұзақтығы клиникалық реакциясына қарай түзетілуі тиіс.

ЖИТС-і бар емделушілерде және нейтропениясы бар емделушілерде сіңуінің бұзылуы қандағы итраконазолдың төмен деңгейіне және емнің тиімділігі жеткіліксіздігіне алып келуі мүмкін. Бұндай жағдайларда қан көрсеткіштерінің мониторингі, және қажет болғанда итраконазол дозасы күніне екі рет 200 мг дейін арттыру көрсетіледі.

Тұрғындардың ерекше топтары

Балаларда қолданылуы

Орунгал[®] препаратын балаларда қолдану туралы клиникалық деректер жеткіліксіз болғандықтан, оны болжамды пайдасы болуы мүмкін қаупінен астам болатын жағдайларды қоспағанда, балаларға тағайындау ұсынылмайды.

Егде емделушілерде қолданылуы

Орунгал[®] препаратын егде емделушілерде қолдану туралы клиникалық деректер жеткіліксіз болғандықтан, оны болжамды пайдасы болуы мүмкін қаупінен астам болатын жағдайларды қоспағанда, егде емделушілерге тағайындау ұсынылмайды. Егде емделушілер үшін препарат дозасы бүйрек, бауыр немесе жүрек функциясы бұзылуын, сондай-ақ қатарлас аурулары

болуын немесе басқа да дәрі-дәрмектік ем жүргізілуін назарға ала отырып, анықталуы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде қолданылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілердегі итраконазолдың пероральді дәрілік түрін қолдану бойынша деректер шектеулі. Итраконазолдың әсер ету дәрежесі бүйрек жеткіліксіздігі бар кейбір емделушілерде төмен болуы мүмкін. Бұл препаратты бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерге тағайындағанда ерекше сақ болу керек. Дозасын түзету нақты жағдайға байланысты жүзеге асуы тиіс.

Бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілерде қолданылуы

Бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілердегі итраконазолдың пероральді дәрілік түрін қолдану бойынша деректер шектеулі. Қарастырылатын топтағы емделушілердегі ем сақтықпен жүргізілуі тиіс («Фармакокинетикалық қасиеттері, Емделушілердің айрықша топтары, Бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілер» бөлімін қараңыз)

Жағымсыз әсерлері

Препарат қауіпсіздігін зерттеу нәтижелерінің қысқаша сипаттамасы

Клиникалық сынақтар нәтижесінде және/немесе өздігінен алынған мәлімдемелерден анықталған Орунгал® препаратын қолданудың жиірек туындайтын жағымсыз әсерлері бас ауыруы, іштің ауыруы және жүрек айнуы болды. Аса ауыр жағымсыз әсерлері күрделі аллергиялық реакциялар, жүрек жеткіліксіздігі/іркілісті жүрек жеткіліксіздігі/өкпенің ісінуі, панкреатит, күрделі гепатоуыттылық (оның ішінде жедел бауыр жеткіліксіздігінен өліммен аяқталудың жеке-дара жағдайлары) және күрделі тері реакциялары болды. Басқа да бақыланған жағымсыз әсерлер тізімі қолайсыз жағымсыз реакциялар қатарында берілген.

Төменде келтірілген тізімде жағымсыз әсерлер жүйелік-ағзалық класына қарай берілген. Әрбір Жүйелік-ағзалық кластағы жағымсыз реакциялар олардың туындау жиілігіне қарай келтірілген:

өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ -ден $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000$ –ден $< 1/1\ 000$ дейін), өте сирек ($< 1/10\ 000$).

Жиі (1/100-ден $< 1/10$ дейін)

- бас ауыруы
- жүрек айнуы, іштің ауыруы

Жиі емес (1/1000-ден $< 1/100$ дейін)

- синусит, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, ринит
- аса жоғары сезімталдық*
- құсу, диспепсия, метеоризм, диарея, іш қатуы
- бауыр функциясының бұзылуы
- есекжем, бөртпе, қышыну

- етеккір оралымының бұзылуы

Сирек (1/10000 -ден <1/1000 дейін)

- лейкопения
- сарысу құю ауруы, ангионевроздық ісіну, анафилактикалық реакциялар
- гипертриглицеридемия
- парестезия, гипестезия, дисгевзия
- анық көрмеу және бұлыңғыр көру, диплопия
- жадының өтпелі немесе тұрақты жойылуы*, құлақтағы шуыл,
- іркілісті жүрек жеткіліксіздігі
- еңтігу
- панкреатит
- күрделі гепатоуытылық, оның ішінде өліммен аяқталатын жедел бауыр жеткіліксіздігі жағдайы, гипербилирубинемия
- уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, жедел жайылған экзантематозды пустулез, көп формалы эритема, эксфолиативті дерматит, лейкоцитокласты васкулит, алопеция, фотосезімталдық
- поллакиурия
- эректильді дисфункция
- ісіну
- қандағы креатинфосфокиназа артуы

**«Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз*

Жеке-дара жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Төменде ішуге арналған ерітінді түріндегі және көктамыр ішіне енгізуге арналған ерітінді түріндегі Орунгал® препаратының клиникалық зерттеулерінде тіркелген итраконазол қабылдауға байланысты жағымсыз реакциялар тізімі келтірілген («инъекция орнындағы қабыну» санатына қатысты жағымсыз реакцияларды қоспағанда, өйткені берілген жағымсыз реакциялар «көктамыршілік енгізуге арналған» дәрілік түр үшін ғана спецификалық болып табылады).

Қан түзілуі және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар: гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар: анафилактоидты реакциялар.

Зат алмасуы тарапынан бұзылулар: гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Психика тарапынан бұзылулар: сананың шатасуы.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар: шеткергі нейропатия*, бас айналуы, ұйқышылдық, тремор.

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар: жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарынша жеткіліксіздігі, тахикардия, артериялық гипертензия, артериялық гипотензия.

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар: өкпе ісінуі, дисфония, жөтел.

Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар: асқазан-ішек бұзылыстары.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар: бауыр функциясы бұзылуы*, гепатит, сарғаю.

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар: эритематозды бөртпе, гипергидроз.

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар: миалгия, артралгия.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар: бүйрек функциясы жеткіліксіздігі, несеп ұстай алмау.

Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар: жайылған ісінулер, бет ісінуі, кеуденің ауыруы, гипертермия, ауыру, қажу, қалтырау.

Зертханалық көрсеткіштердің және инструментальдық зерттеулердің нәтижелеріне әсері: аланинаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы, қан плазмасындағы сілтілік фосфатазаның белсенділігі жоғарылауы, қан плазмасындағы лактатдегидрогеназаның белсенділігі жоғарылауы, қандағы мочевиная концентрациясы жоғарылауы, гамма-глутамилтрансфераза белсенділігі жоғарылауы, бауыр ферменттерінің белсенділігі жоғарылауы, несептің жалпы таладауы көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы.

Балалар

Орунгал® капсуладағы препаратын қолданудың қауіпсіздігі, 14 сынаққа қатысқан 1 жастан 17 жасқа дейінгі жастағы 165 балада бағаланды (4 салыстырмалы қосарлы жасырын, плацебо- бақыланатын зерттеулер, 9 ашық зерттеулер, және соңынан салыстырмалы жасырын ашық фазалы 1 зерттеу болды). Бұл емделушілер зең инфекцияларын емдеуге арналған, Орунгал® капсуладағы препаратының бір дозасынан кем емесін қабылдады, сондай-ақ препарат қауіпсіздігі туралы деректер алынды.

Клиникалық сынақтар барысында алынған қауіпсіздігі туралы жалпылама деректерді негізге ала отырып, бұл топтағы емделушілерде жиірек болған қолайсыз жағымсыз реакциялар бас ауыруы (3,0%), құсу (3,0%), іштің ауыруы (2,4%), диарея (2,4%), бауыр функциясы бұзылуы (1,2%), гипотензия (1,2%), жүрек айнуы (1,2%), және есекжем (1,2%) болды. Жалпы алғанда, балалар популяциясындағы қолайсыз жағымсыз реакциялар сипаты ересек емделушілердегі бақыланатын осындайға ұқсас, бірақ аурудың туындау жиілігі балаларда жоғары.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Орунгал® препараты итраконазолға немесе қандай да бір қосымша заттарына белгілі аса жоғары сезімталдығы бар емделушілерге қарсы көрсетілімде

- Орунгал[®] препаратымен ем уақытында СҮРЗА4 субстраттарын қабылдау қарсы көрсетілімде. Жоғарыда аталған препараттардың оларды итраконазолмен бірге қолданудан болатын қан плазмасындағы жоғары концентрациясы аталған дәрілік препараттардың емдік әсері сияқты жағымсыз әсерлерін де күшейтуі немесе әсерін ұзартуы мүмкін, бұл өмірге аса қауіпті жай-күй туындауына түрткі болуы мүмкін. Мысалы, жоғарыда аталған препараттардың қан плазмасындағы жоғары концентрациясы QT аралығының ұзаруына, сондай-ақ "пируэт" типті қарыншалық тахикардияны немесе өлімге соқтыратын потенциалды аритмия жағдайларын қоса, қарыншалық тахиаритмияға алып келуі мүмкін. Нақты мысалдар «Дәрілік өзара әрекеттесулері» бөлімінде келтірілген
- Орунгал[®] капсулалары қарыншалық дисфункция белгілері бар, мысалы іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (ІЖЖ) немесе сыртартқысында ІЖЖ бар емделушілерге, өмірге қауіп төндіретін немесе басқа да күрделі инфекцияларды емдеу жағдайларын қоспағанда, тағайындалмауы тиіс. «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз
- Орунгал[®] капсулаларын өмірге қауіп төндіретін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қабылдауға болмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз *Препаратты жүктілік және лактация кезеңінде қолдану*)
- Орунгал[®] қабылдайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер контрацепцияның тиісті әдістерін пайдалануы тиіс. Тиімді контрацепция Орунгал[®] препаратымен ем аяқталғаннан кейінгі бірінші етеккір кезеңінде де жалғастырылуы тиіс.

Дәрілермен өзара әрекеттесулері

Итраконазол көбіне СҮРЗА4 изоферментімен метаболизденеді. Сондай-ақ осы изофермент қатысуымен метаболизденетін немесе оның белсенділігін өзгертетін басқа дәрілік препараттар итраконазол фармакокинетикасына әсер ете алады, Осыған ұқсас түрде, итраконазол сондай-ақ осы изофермент қатысуымен метаболизденетін дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсер етуі мүмкін. Итраконазол СҮРЗА4 изоферментінің және Р-гликопротеиннің күшті тежегішіне жатады. Итраконазолды басқа дәрілік заттармен бірге пайдаланғанда препарат метаболизмінің әдісін анықтау және оның дозасын өзгерту қажеттігі мәселесін шешу үшін қолдану бойынша нұсқаулықпен танысу ұсынылады.

Қан плазмасындағы итраконазол концентрациясын төмендетуі мүмкін дәрілік препараттар

Асқазан сөлінің қышқылдығын төмендететін дәрілік препараттар (мысалы, алюминий гидроксиді сияқты антацидті дәрілер немесе H₂-гистаминді рецепторлар антагонистері және протон помпасы тежегіштері сияқты тұз қышқылы секрециясын бәсеңдететін дәрілік заттар) Орунгал[®] перпараты капсуласының сіңуін бұзады. Бұл дәрілік препараттарды Орунгал[®] перпараты капсуласымен үйлесімде сақтықпен қолдану ұсынылады:

- Итраконазолды асқазан сөлінің қышқылдығын төмендететін дәрілік заттармен бірге пайдаланғанда қышқыл сусындармен бірге (ем-дәмдік емес қола сияқты) қабылдау ұсынылады .
- Тұз қышқылын бейтараптандыратын дәрілік препараттарды (мысалы, алюминий гидроксиді) Орунгал[®] препараты капсуласын қабылдар алдында ең кемі 1 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң қабылдау ұсынылады
- Дәрілік заттарды бірге қабылдағанда итраконазолдың зеңге қарсы белсенділігін бақылау және қажеттілік туындағанда препарат дозасын арттыру ұсынылады.

Итраконазолды СYP3A4 изоферментінің күшті индукторларымен бірге қолдану итраконазолдың және гидрокситраконазолдың биожетімділігінің дәрілік заттың тиімділігінің елеулі дәрежеде төмендеуі шамасына дейін азаюына ықпал етуі мүмкін. Мысалы келесі препараттар:

- Бактерияларға қарсы дәрілер: изониазид, рифабутин, рифампицин.
- Құрысуға қарсы препараттар: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- Вирустарға қарсы препараттар: эфавиренз, невирапин.

Сондықтан СYP3A4 изоферментінің күшті индукторларын итраконазолмен бірге пайдалану ұсынылмайды. Болжамды пайдасы итраконазол тиімділігі төмендеуіне байланысты потенциалды қауіптен астам болған жағдайларды қоспағанда, итраконазол қабылдауды бастар алдында екі апта бойына және препаратпен ем кезінде, бұл дәрілік заттарды тағайындаудан аулақ болу керек. Дәрілік заттарды бірге қабылдағанда итраконазолдың зеңге қарсы белсенділігін бақылау және қажет болғанда препарат дозасын арттыру ұсынылады.

Қан плазмасындағы итраконазол концентрациясын ұлғайюын туындатуы мүмкін дәрілік препараттар

Итраконазолды және СYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерін бір мезгілде қабылдау итраконазол биожетімділігінің артуына алып келуі мүмкін. СYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерінің мысалы:

- Бактерияға қарсы препараттар: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.
- Вирусқа қарсы дәрілер: дарунавир, ритонавирмен күшейтілген, фосампренавир, ритонавирмен күшейтілген, индинавир, ритонавир.

Бұл дәрілік препаратты итраконазолмен бірге сақтықпен пайдалану ұсынылады. Итраконазолдың емдік әсерінің күшеюінің немесе ұзаруының симптомдары мен белгілерін мезгілінде анықтау, қажет болғанда итраконазол дозасын төмендету мүмкіндігі үшін итраконазолды және СҮРЗА4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бірге қабылдайтын емделушілердің жай-күйін мұқият бақылау ұсынылады. Мүмкіндігінше қан плазмасындағы итраконазол концентрациясын бақылау ұсынылады.

Итраконазолмен бірге пайдаланғанда қан плазмасындағы концентрациясын арттыруы мүмкін дәрілік заттар

Итраконазол және оның негізгі метаболиті гидрокситраконазол СҮРЗА4 изоферментімен метаболизденетін дәрілік препараттар метаболизмін бұзуы және Р-гликопротеин әсерімен препараттар тасымалына кедергі етуі мүмкін. Бұл осы дәрілік препараттардың және/немесе олардың белсенді метаболиттерінің итраконазолмен бірге қабылдағанда плазмалық концентрациялары артуына алып келуі мүмкін. Плазмалық концентрациялары жоғарылауы өз кезегінде емдік сондай-ақ осы дәрілік заттың жағымсыз әсерлерінің күшеюін немесе әсері ұзаруын туындатуы мүмкін, бұның нәтижесінде өмірге потенциалды қауіп төнуі мүмкін. Кейбір препараттардың концентрациясы артуы QT аралығының және өмір үшін аса қауіпті жай-күйге жататын "пируэт" типті қарыншалық тахикардия жағдайын қоса, және қарыншалық тахиаритмия ұлғаюына алып келуі мүмкін. Ем тоқтағаннан кейін итраконазолдың плазмалық концентрациясы препарат дозасына қарай және ем ұзақтығына байланысты іс жүзінде 7 күннен 14 күнге дейін анықталмай төмендейді. Бауыр циррозы бар немесе бір мезгілде СҮРЗА4 ферменті тежегіштерін қабылдайтын емделушілерде препарат концентрациясы төмендеуі тіпті баяулау болуы мүмкін. Бұл әсіресе метаболизміне итраконазол әсер ететін дәрілік препараттар пайдаланып ем жүргізуді бастаған кезде маңызды.

Өзара әрекеттесуші дәрілік заттар келесі санаттарға бөлінеді:

- «Қарсы көрсетілімде»: Бұл дәрілік препаратты итраконазолмен біріктірілімде ешқандай жағдайда және итраконазол қабылдауды тоқтатқаннан кейін екі апта бойына қолдануға болмайды.

- «Ұсынылмайды»: Бұл дәрілік затты ем жүргізуге байланысты потенциалды қауіптен болжамды пайдасы астам болған жағдайларды қоспағанда, ем кезінде және итраконазол қабылдауды тоқтатқаннан кейін екі апта бойына қолданудан аулақ болу керек. Егер бұл дәрілік заттардың біріктірілімін пайдаланбау мүмкін болмаса, препараттың симптомдары мен белгілерінің күшеюін немесе әсерінің ұзаруын немесе жағымсыз әсерлері дамуын мезгілінде анықтау үшін емделушінің жай-күйін мұқият бақылау керек, қажет болған жағдайда емді үзе тұру немесе дәрілік заттың дозасын азайту керек. Мүмкін болса препараттың плазмадағы концентрациясын бақылау ұсынылады.

- «Сақтықпен пайдалану керек»: дәрілік препаратты итраконазолмен бірге пайдаланғанда мұқият мониторинг жүргізу керек. Дәрілік заттарды бірге пайдаланғанда препараттың симптомдары мен белгілерінің күшеюін немесе әсерінің ұзаруын немесе жағымсыз әсерлері дамуын мезгілінде анықтау үшін емделушінің жай-күйін мұқият бақылау керек, қажет болған жағдайда емді үзе тұру немесе дәрілік заттың дозасын азайту керек. Мүмкін болса препараттың плазмадағы концентрациясын бақылау ұсынылады.

Төменде плазмалық концентрациялары итраконазол әсерінен артуы мүмкін дәрілік заттардың мысалдары келтірілген. Препараттар кластар бойынша бөлінген, сондай-ақ оларды итраконазолмен бірге қолдану бойынша ұсыныстар берілген:

Дәрілік заттардың класы	Қолдануға болмайтын жағдайлар	Ұсынылмайды	Сақтықпен пайдалану керек
Альфа-адреноблокаторлар		Тамсулозин	
Есірткілік анальгетиктер	левацетилметадол (левометадил), метадон	фентанил	көктамыр ішіне және сублингвальді енгізуге арналған алфентанил, бупренорфин , оксикодон
Аритмияға қарсы дәрілер	дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		дигоксин
Бактерияға қарсы дәрілер		рифабутин ^a	
Антикоагулянттар және антиагреганттар		ривароксабан	кумариндер, цилостазол, дабигатран
Құрысуға қарсы препараттар		карбамазепин ^a	
Диабетке қарсы препараттар			репаглинид, саксаглиптин
Гельминттерге қарсы және протозойға қарсы дәрілер	галофантрин		празиквантел

Гистаминдерге қарсы препараттар	астемизол, мизоластин, терфенадин		эбастин
Бас сақинасына қарсы дәрілер	дигидро- эрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин метилэргомет- рин (метилэргоно- вин) сияқты қастауыш алкалоидтары		элетриптан
Ісікке қарсы препараттар	иринотекан	дазатиниб, нилотиниб, трабектедин	бортезомиб, бузульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, қабіршөп алкалоидтары
Нейролептиктер, анксиолитиктер және ұйықтататын дәрілер	лурасидон, пероральді қабылдауға арналған мидазолам, пимозид, сертиндол, триазолам		алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, көктамыр ішіне енгізуге арналған мидазолам, пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Вирусқа қарсы препараттар			маравирок, индинавир ^b , ритонавир ^b , саквинавир
Бета-адреноблокаторлар			надолол

Кальций «баяу» өзекшелерінің блокаторлары	бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		верапамилді қоса, басқа да дигидропиридин- дер
Жүрек-қантамырлары жүйесіне әсер етуші басқада препараттар	ивабрадин, ранолазин	алискирен	
Диуретиктер	эплеренон		
Асқазан-ішек жолдары ағзаларына әсер етуші препараттар	цизаприд		апрепитант, домперидон
Иммуносупрессанттар		эверолимус	будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (сондай-ақ сиролимус сияқты белгілі), такролимус, темсиролимус
Липидтік алмасуды реттейтін препараттар	ловастатин, симвастатин		аторвастатин
Тыныс алу ағзаларына ауруларын емдеуге қолдану үшін препараттар		сальметерол	
СКҚСТ, үшциклды және басқа да антидепрессанттар			ребоксетин
Урологияда пайдаланылатын препараттар		варденафил	фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Басқалары	Бауыр немесе бүйрек	колхицин	алитретиноин (пероральді

	функциясы бұзылуы бар емделушілердегі колхицин		қабылдауға арналған дәрілік түр), цинакальцет, мозаваптан, толваптан
--	--	--	---

a Сондай-ақ «Итраконазолдың плазмалық концентрациясы төмендеуіне ықпал етуі мүмкін дәрілік препараттар» бөлімін қараңыз.

b Сондай-ақ «Итраконазолдың плазмалық концентрациясы артуына ықпал етуі мүмкін дәрілік препараттар» бөлімін қараңыз.

Итраконазол әсерінен плазмалық концентрациясы төмендеуі мүмкін препараттар

Итраконазолды қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен бір мезгілде қолданғанда мелоксикам плазмадағы мелоксикам концентрациясын төмендетуі мүмкін. Мелоксикамды итраконазолмен бір мезгілде сақтықпен тағайындау ұсынылады, сондай-ақ емделушінің клиникалық жай-күйін және жағымсыз әсерлерінің туындауын мұқият бақылау керек. Қажет болған жағдайда мелоксикам дозасын түзету керек.

Балалар

Дәрілермен өзара әрекеттесулері ересек адамдарда ғана зерттелген.

Айрықша нұсқаулар

Аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакциялары

Итраконазол және басқа да азол қатарының зеңге қарсы препараттарының арасында аса жоғары сезімталдықтың айқаспалы реакциялары даму мүмкіндігі бойынша деректер жоқ. Басқа азолдарға аса жоғары сезімталдық болғанда итраконазолды сақтықпен тағайындау керек.

Жүрекке әсері

Дені сау еріктілер қатыстырылып жүргізілген Орунгал® препаратының к/і дәрілік түрінің зерттеуінде сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының симптомдарсыз өтпелі төмендегені туралы хабарланды. Бұл көрсеткіш препараттың келесі инфузиясына дейін қалпына келді. Препараттың пероральді дәрілік түрі үшін бұл бақылаудың клиникалық мәні белгісіз. Қол жетімді деректерге сәйкес, итраконазол теріс инотропты әсерге ие, Орунгал® препаратының емі аясында іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің жағдайлары туралы хабарланды. Жүрек жеткіліксіздігі препаратпен жалпы төмендеу тәуліктік дозада емдеу туралы хабарлармен салыстырғанда, жалпы тәуліктік 400 мг дозасындағы ем туралы өздігінен болған мәлімдемелерде жиі ескерілген, бұл итраконазолдың жалпы тәуліктік дозасында жүрек жеткіліксіздігі жоғарылауының қаупін болжауға мүмкіндік береді. Орунгал® препараты бұндай емнің пайдасы қаупінен күдіксіз астам болған жағдайды қоспағанда, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар немесе іркілісті жүрек

жеткіліксіздігін өткерген емделушілерге ұсынылмайды. Жеке-дара емделушілер үшін пайда/қауінің арақатынасын бағалау үшін көрсетілімнің күрделілігі, дозалау режимі (мысалы жалпы тәуліктік доза) және іркілісті жүрек жеткіліксіздігі туындауының жеке қауіп факторы сияқты факторларды ескеру керек. Оларға жүректің ишемиялық ауруын және жүрек клапандарының зақымдануын қоса, жүрек ауруларын, өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын қоса, тыныс алу ағзаларының ауыр ауруын, бүйрек ауруын және басқа да ісінуге бейімділікпен қатар жүретін аурулар жатады. Бұндай емделушілер іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің белгілері мен симптомдары туралы алдын ала ескертілуі тиіс және оны жүргізу уақытында іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің симптомдарын емдеуде және бақылауда ерекше назар аударуды талап етеді. Орунгал® препаратын қабылдауды тиісінше симптомдар анықталғанда тоқтату керек. Кальций өзекшелері блокаторларының теріс инотропты әсері бар, бұл осы препараттарды бір уақытта тағайындағанда итраконазолдың тиісінше әсері күшеюіне алып келуі мүмкін. Бұдан басқа, итраконазол кальций өзекшелері блокаторларының метаболизмін тежейді. Сондықтан, ЖІЖ даму қауіпі жоғары болуына байланысты итраконазолмен және кальций өзекшелері блокаторларымен бір уақытта емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Бауырға әсері

Орунгал® препаратымен ем аясында ауыр гепатоуыттылықтың жағдайлары туралы өте сирек, оның ішінде жедел бауыр жеткіліксіздігінің бірнеше фатальді жағдайлары хабарланды. Олардың көпшілігі бұрыннан бауыры зақымдануы бар, Орунгал® препаратын жүйелік көрсетілім бойынша қабылдаған, оның үстіне басқа да елеулі аурулары болған және/немесе гепатоуытты әсері бар басқа да дәрілік препараттар қабылдаған емделушілерде дамыған. Кейбір емделушілерде бауыр зақымдануының көзге көрінетін қауіп факторы болмады. Емнің бірінші айында, оның ішінде бірінші аптада бірнеше жағдайлар хабарланған. Орунгал® препаратымен ем аясында бауыр функциясын бақылау керек. Емделушілер анорексия, жүрек айнуы, құсу, қажығыштық, іштің ауыруы немес несептің күңгірттенуі сияқты гепатитті болжайтын симптомдар пайда болуы туралы, оны дереу дәрігерге хабарлау керегі туралы ескертілуі тиіс. Бұндай жағдайларда Орунгал® препаратын қабылдауды дереу тоқтату және бауыр функциясын бағалауды жүргізу керек.

Бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілерде итраконазолдың пероральді дәрілік түрін қолдану бойынша деректер шектеулі. Емделушілердің қарастырылған тобын емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Бауыр функциясы бұзылуы бар емделушілерге итраконазол қабылдағанда өзінің жай-күйін мұқият бақылау ұсынылады. Бауырдың цирроз ауруы бар науқастарда СҮР3А4 метаболизденетін басқа дәрілік заттармен ем бастау туралы шешімді қабылдарда итраконазол капсуласымен клиникалық сынақ

жүргізгенде анықталған итраконазолдың жартылай шығарылу уақытын ескеру керек.

Бауыр ферменттері деңгейі жоғары, бауырдың белсенді аурулары немесе басқа дәрілік препараттардан туындаған гепатоуыттылық белгілері бар емделушілерге емдеу тек оның болжамды пайдасы бауыр зақымдану қаупінен астам болса ғана жүргізілуі мүмкін. Бұндай емделушілерге бауыр ферменттерінің деңгейін бақылау талап етіледі.

Асқазан қышқылдығының төмендеуі

Асқазан қышқылдығының төмендігі итраконазолдың Орунгал® капсулаларынан сіңуі бұзылуына алып келеді. Аурулар (мысалы, ахлоргидриясы бар емделушілер) немесе дәрілік препараттар (мысалы, асқазан сөлінісін бәсеңдететін дәрілік заттар) қабылдау салдарынан асқазан сөлінің қышқылдығы төмендеген емделушілерге Орунгал® капсулаларын бір мезгілде қышқыл сусындармен (ем-дәмдік емес кола сияқты) қабылдау ұсынылады. Препараттың зеңге қарсы белсенділігін бақылау және қажет болғанда итраконазол дозасын арттыру керек.

Балаларда қолданылуы

Орунгал® препаратының капсулаларын балалық жастағы емделушілерде қолдану туралы деректер шектеулі. Егер қолданудың болжамды пайдасының потенциалды қаупінен астамдығы анықталмаса, Орунгал® препаратының капсулаларын балалық жастағы емделушілерде пайдалану ұсынылмайды.

Егде жастағы қолданылуы

Итраконазолды егде емделушілерде қолдану туралы деректер шектеулі. Орунгал® препаратын тек потенциалды пайдасы аса зор қаупінен астам болған жағдайда ғана пайдалану ұсынылады. Жалпы алғанда аталған топтағы емделушілерде доза түзету қажеттігіне бағалау жүргізу ұсынылады, өйткені егде адамдарда бауыр, бүйрек немесе жүрек функциясы төмендеуі, сондай-ақ қатарлас аурулар және дәрі-дәрмектік ем жиі болып тұрады.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Итраконазолдың пероральді дәрілік түрін бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде қолдану бойынша деректер шектеулі. Итраконазолдың әсер ету деңгейі бүйрек жеткіліксіздігі бар кейбір емделушілерде төмен болуы мүмкін. Қарастырылған топтағы емделушілерді емдеу сақтықпен және доза түзету мүмкіндігімен жүргізілуі тиіс.

Естудің жойылуы

Итраконазолмен емдеу уақытында естудің уақытша немесе мүлдем жойылуы туралы хабарланған. Бірнеше мәлімдемелерде хинидинді бір мезгілде қабылдағаны туралы ескерілген, бұл қолдану бойынша көрсетілімге қайшы келеді («Дәрілермен өзара әрекеттесулері» бөлімін қараңыз). Есту қабілеті әдетте ем тоқтатылғаннан кейін қалпына келеді, алайда естудің жойылуы кейбір емделушілерде сақталуы мүмкін.

Иммунитеті төмен емделушілер

Кейбір иммунитеті төмендеген адамдарда (мысалы, нейтропениясы, ЖИТС бар немесе ағза трансплантациясын өткерген) Орунгал® капсуласынан итраконазолдың пероральді биожетімділігі төмендеуі мүмкін.

Өмірге қауіп төндіретін жүйелік микозы бар емделушілер

Итраконазолдың фармакокинетикалық қасиеттеріне байланысты («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз) Орунгал® капсулалары өмірге қауіп төндіретін жүйелік микозы бар емделушілерді емдеуге бастама үшін көрсетілмейді.

ЖИТС бар емделушілер

Споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз немесе криптококкоз (менингеальді және менингеальді емес түрлері) сияқты жүйелік микоздарда ем жүргізілгеннен кейін қайталану қаупі бар, ЖИТС бар емделушілердегі демеуші ем қажеттігін емдеуші дәрігер анықтайды.

Нейропатия

Орунгал® капсулаларын қабылдауға байланысты болуы мүмкін нейропатия дамыған жағдайда препарат қабылдау тоқтатылуы тиіс.

Көмірсу алмасуы бұзылуы

Сирек кездесетін тұқым қуалайтын фруктоза жағымсыздығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы немесе сахараза-изомальтаза жеткіліксіздігі бар емделушілер бұл препаратты қолданбауы тиіс.

Айқаспалы резистенттілік.

Егер жүйелік кандидоз ауруында ауруды туындататын зеңнің *Candida* түрінің флуконазолға резистенттілігіне күдік болса, олардың итраконазолға сезімтал болуын растауға болмайды. Сондықтан Орунгал®препаратымен ем бастар алдында сезімталдығына тест жүргізу керек.

Өзара алмастырылуы

Капсулаларды ішуге арналған ерітіндіге алмастыру ұсынылмайды, өйткені ішуге арналған ерітіндіні қолдану дәл сол дозада капсула қолдануға қарағанда әсерінің жоғары көрсеткіштерімен сипатталады.

Өзара әрекеттесу потенциалы

Итраконазолмен белгілі бір препараттарды бірге қолдану итраконазолдың және/немесе бірге енгізілетін препараттың тиімділігі өзгеруіне, сондай-ақ өмірге қауіпті салдарларға және/немесе кенеттен болатын өлім жағдайына алып келуі мүмкін. Итраконазолмен бірге қолдануға қарсы көрсетілімдегі, пайдалануға ұсынылмайтын немесе сақтықпен пайдалану ұсынылатын дәрілік заттардың тізімі «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімінде берілген.

Жүктілік және лактация кезеңі

Орунгал® өмірге қауіп төнген және егер анасы үшін күтілетін оң әсер ұрық үшін болжамды зиянынан астам болған жағдайларды қоспағанда, жүктілікте қолданылмауы тиіс.

Орунгал® препаратын жүктілік кезеңінде пайдалану туралы деректер жеткіліксіз. Препаратты тіркеуден кейінгі клиникалық қолдану барысында

туа біткен ауытқу жағдайлары анықталды. Бұндай жағдайларға көрудің, қаңқаның, несеп-жыныс және жүрек-қантамырлар жүйесі дамуының бұзылуы, сондай-ақ хромосомдық бұзылу және дамудың көптеген ақаулары кіреді. Алайда бұл бұзылулардың туындауының себебі Орунгал® препаратын қолдану болуы нақты анықталмаған.

Жүктіліктің бірінші триместріндегі Орунгал® препаратының әсеріне қатысты эпидемиологиялық деректер, негізінен вульвовагинальді кандидозы себепті қысқа мерзімді ем қабылдаған емделушілерде, белгілі болған тератогенді факторлардың ешбірінің әсеріне ұшырамаған бақылау тобымен салыстырғанда туа біткен ауытқу дамуының жоғары қаупін анықтамады.

Орунгал® препаратын қабылдайтын, ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге ол аяқталғаннан кейін бірінші етеккір келгенге дейін емнің барлық курсы бойына контрацепцияның талапқа сай әдісін пайдалану керек.

Итраконазолдың емшек сүтіне өтуі мүмкіндігіне байланысты, бала емізу кезеңінде қабылдау қажет болғанда Орунгал® қабылдайтын әйелдер бала емізуді тоқтата тұруы керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Орунгал® дәрілік затының көлік құралдарын басқару және техникамен жұмыс істеу қабілетіне әсерін зерттеу бойынша тексерулер жүргізілмеген. Бас айналуы, көрудің бұзылуы және естімей қалу сияқты жағымсыз реакциялар туындау мүмкіндігін ескеру керек («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Сипатталған жағымсыз құбылыстар пайда болғанда аталған қызмет түрлерін орындаудан бой тарту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: Орунгал® капсуласы препаратымен, артық дозаланғанда бақыланатын симптомдар препараттың әдеттегі дозасын қолданғандағы бақыланған дозаға тәуелді жағымсыз реакциялармен салыстырарлық болды.

Емі: Артық дозаланған жағдайда демеуші ем жүргізу керек. Сорбент ретінде егер ол дұрыс болса, белсендірген көмір беруге болады. Итраконазол организмнен гемодиализ арқылы шығарылмайды. Спецификалық у қайтарғысы жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамадағы 14 капсуладан. 1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдануы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

15⁰С-ден 30⁰С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/ Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Колоньо-Монцезе, Милан, М. Буонаротти к-сі 23

Тіркеу куәлігінің иесі:

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның атауы:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы
Мекенжайы: 050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, Павильон № 23 «А»

Қазақстан Республикасы

Тел./Факс: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com