

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «19» ноября 2015 г.
№ 1263

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Орунгал®**

Торговое название
Орунгал®

Международное непатентованное название
Итраконазол

Лекарственная форма
Капсулы 100 мг

Состав
Одна капсула содержит
активное вещество: итраконазол 100 мг,
вспомогательные вещества: сахароза, гипромелоза 2910 5mPa.s, макрогол
20000,
состав капсулы: азорубин (E122), титана диоксид (E171), индигокармин
(E132), желатин.

Описание
Твердые желатиновые капсулы, состоящие из прозрачного корпуса розового цвета и непрозрачной крышечки голубого цвета, размером № 0. Содержимое капсул – таблетки кремового цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Противогрибковые препараты для системного применения.
Производные триазола. Итраконазол
Код АТХ J02AC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические характеристики

Фармакокинетика итраконазола изучалась у здоровых субъектов, в особых группах пациентов, а также при назначении препарата однократно и повторно. В целом, итраконазол хорошо всасывается в системный кровоток. Максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 2-5 часов после перорального приема. Фармакокинетика итраконазола нелинейна, соответственно, препарат накапливается в плазме после повторного приема. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 15 дней с C_{max} 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл при пероральном приеме препарата по 100 мг один раз в день, по 200 мг один раз в день и 200 мг два раза в день, соответственно. Конечный период полувыведения обычно составляет 16 – 28 часов при однократном приеме и 34 – 42 часа при многократном приеме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течении 7 – 14 дней, после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. При приеме итраконазола в более высоких дозах снижается его клиренс, что связано с насыщаемостью систем метаболизма в печени.

Абсорбция

Итраконазол быстро всасывается после перорального приема. Максимальная концентрация неизменного лекарственного препарата в плазме достигается в течение 2-5 часов после перорального приема. Абсолютный уровень биодоступности итраконазола составляет около 55%. Пероральная биодоступность максимальна при приеме капсул после сытной пищи.

Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приема препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натощак у таких пациентов увеличивается при приеме препарата Орунгал®, капсулы одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приеме препарата Орунгал®, капсулы, в дозе 200 мг однократно натощак совместно с недиетической колой после предварительного приема антагониста H_2 -гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием препарата Орунгал®, капсулы при приеме только данного препарата.

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

Распределение

Подавляющая часть итраконазола плазмы связана с белками (99,8%), в основном, с альбумином (99,6% для гидрокси-метаболита). Также

итраконазол обладает выраженным сродством к липидам. Свободная фракция итраконазола в плазме составляет лишь 0,2%. Распределение итраконазола в организме происходит с большим кажущимся объемом распределения (> 700 л), что позволяет предположить интенсивное распределение в тканях.

Концентрации препарата в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в два – три раза выше соответствующих концентраций в плазме, при этом концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее, была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в цереброспинальной жидкости.

Метаболизм

Итраконазол характеризуется интенсивным метаболизмом в печени, в результате которого образуется большое число метаболитов. Согласно наблюдениям в исследованиях *in vitro*, CYP3A4 является основным ферментом, участвующим в метаболизме итраконазола. Основным метаболитом является гидроксидитраконазол, проявляющий противогрибковую активность *in vitro*, по сравнению с итраконазолом. Концентрация гидроксидитраконазола в плазме примерно в два раза выше соответствующей концентрации итраконазола.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Итраконазол метаболизируется преимущественно печенью. В ходе исследования фармакокинетики сравнивали фармакокинетические показатели пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев. У пациентов с циррозом печени при однократном приеме 100 мг итраконазола средняя максимальная концентрация итраконазола в плазме (C_{max}) была значительно ниже (на 47%), чем у здоровых пациентов. Средний период полувыведения при приеме однократной дозы был увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37+17 часов по сравнению с 16+5 часов для здоровых добровольцев. Средняя экспозиция итраконазола (площадь под кривой «концентрация-время» - AUC) была аналогичной у пациентов с

циррозом печени и у здоровых добровольцев. Данные о длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом печени отсутствуют (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции почек

Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уреимией, у которых средний клиренс креатинина составлял 13 мл/мин \times 1,73 м², системное воздействие итраконазола (AUC) было несколько ниже по сравнению с основной популяцией. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа, проводимого в амбулаторных условиях, на показатели фармакокинетики итраконазола (T_{max}, C_{max} и AUC_{0-8ч}).

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

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

Дети

Данные о фармакокинетики итраконазола у пациентов детского возраста ограничены. Клинические исследования фармакокинетики у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением итраконазола в капсулах, раствором для приема внутрь и раствором для внутривенного введения. Индивидуальные дозы препарата в форме капсул и раствора для приема внутрь варьировали от 1,5 до 12,5 мг/кг/день при приеме один или два раза в день. При приеме препарата в одной и той же суточной дозе два раза в день по сравнению с приемом один раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приеме итраконазола один раз в день. Не было зарегистрировано существенных возрастных различий показателей AUC итраконазола и его общего клиренса; в редких случаях наблюдалась незначительная взаимосвязь между возрастом пациентов и значениями объема распределения препарата, C_{max} и конечного периода полувыведения.

Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

Фармакодинамика

Итраконазол, препарат триазолового ряда, имеет широкий спектр активности. В исследованиях *in vitro* было показано, что итраконазол нарушает синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является жизненно-важным компонентом клеточной мембраны грибов. Поэтому нарушение синтеза этого вещества приводит к противогрибковому действию. Для итраконазола, контрольные точки чувствительности установлены только для штаммов грибов *Candida*, выделяемых при поверхностных микозах (по методу CLSI M27-A2 (эталонный метод определения чувствительности с помощью разведения в жидкой питательной среде), по критериям EUCAST оценки не проведено). Далее расшифрованы контрольные точки чувствительности микроорганизмов по критериям CLSI: чувствительны, $\leq 0,125$; чувствительны, чувствительность зависит от дозы, 0,25 - 0,5; резистентны, ≥ 1 мкг/мл. Интерпретируемые контрольные точки для мицелиальных грибов не установлены. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что итраконазол ингибирует рост широкого спектра грибов, патогенных для человека в концентрациях обычно ≤ 1 мкг/мл. Среди них: дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дрожжи (*Candida spp.*, включая *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, включая *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii*; и другие разновидности дрожжей и грибов.

Candida krusei, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* обычно характеризуются наименьшей чувствительностью к итраконазолу из различных штаммов *Candida*, некоторые их изоляты проявляют неодинаковую степень резистентности к итраконазолу в условиях *in vitro*.

К основным типам грибов, не ингибируемым итраконазолом, можно отнести *Zygomycetes* (например, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* и *Scopulariopsis spp.*

Резистентность к противогрибковым препаратам азолового ряда развивается медленно, часто является следствием нескольких генетических мутаций. Установленные механизмы развития включают сверхсинтез гена ERG11, кодирующего целевой фермент 14 α -деметилазу, точечные мутации гена ERG11, приводящие к снижению сродства препарата к мишени и/или сверхсинтез переносчика, что приводит к повышению эффлюкса. Для *Candida spp.* была определена перекрестная резистентность между отдельными

представителями препаратов азолового ряда, хотя наличие резистентности к одному представителю класса не означает обязательную резистентность к другим препаратам. Сообщалось об итраконазол-резистентных штаммах *Aspergillus fumigatus*.

Показания к применению

- вульвовагинальный кандидоз
 - отрубевидный лишай
 - дерматомикоз, обусловленный дерматофитами, чувствительными к итраконазолу (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), например дермофития стоп, паховый дерматомикоз, дермофития туловища, дерматомикоз рук и ладоней.
 - кандидоз ротовой полости
 - онихомикоза, вызванного дерматофитами и/или дрожжами
 - гистоплазмоз
 - системные грибковые заболевания, в случаях, когда противогрибковая терапия первой линии была нецелесообразна, либо оказалась неэффективной. Это может быть связано со скрытой патологией, нечувствительностью к патогенным микроорганизмам или токсичностью лекарственного средства
 - аспергиллез и кандидоз
 - криптококкоз (включая криптококковый менингит): иммунокомпромитированным лицам с криптококкозом, а также всем пациентам с криптококкозом центральной нервной системы
 - поддерживающая терапия у больных СПИДом, для предотвращения рецидива скрытой грибковой инфекции
- Показан для профилактики грибковой инфекции во время длительной нейтропении, в случае нецелесообразности использования стандартной терапии

Способ применения и дозы

Для оптимального всасывания капсулы Орунгал® должны приниматься сразу после сытной еды. Капсулы должны проглатываться целиком.

Схема лечения для взрослых в зависимости от показания:

Показания	Доза	Примечания
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг два раза в день в течение 1 дня	
Отрубевидный лишай	200 мг один раз в день в течение 7 дней	
Дермофития туловища,	100 мг один раз в день в	

паховый дерматомикоз	течение 15 дней или 200 мг один раз в день в течение 7 дней	
Дермофития стоп, дерматомикоз рук и ладоней	100 мг один раз в день в течение 30 дней	
Орофарингеальный кандидоз	100 мг один раз в день в течение 15 дней	Постепенное увеличение дозы до 200 мг один раз в день в течение 15 дней для пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД) или пациентов с нейтропенией из-за сниженного всасывания препарата в данных группах.
Онихомикоз (ногтей на пальцах ног, с или без поражения ногтевой пластины)	200 мг один раз в день в течение 3 месяцев	

При кожных, вульвовагинальных и орофарингеальных инфекциях, оптимальный клинический и микологический эффект достигается через 1 - 4 недели после прекращения лечения, а при поражении ногтей, через 6 - 9 месяцев после прекращения лечения. Это вызвано тем, что выведение итраконазола из кожи, ногтей и слизистых оболочек происходит медленнее, чем выведение данного вещества из плазмы крови.

Длительность лечения при системных грибковых инфекциях определяется микологической и клинической реакцией на терапию:

Показания	Доза¹	Примечания
Аспергиллез	200 мг один раз в день	Дозу повышают до 200 мг дважды в день в случае инвазивного или диссеминированного заболевания.
Кандидоз	100 - 200 мг один раз в день	Дозу повышают до 200 мг дважды в день в случае инвазивного или

		диссеминированного заболевания.
Неменингеальный криптококкоз	200 мг один раз в день	См. раздел «Особые указания»
Криптококковый менингит	200 мг два раза в день	
Гистоплазмоз	200 мг один раз в день - 200 мг два раза в день	
Поддерживающая терапия у больных СПИДом	200 мг один раз в день	См. ниже примечание по нарушению всасывания
Профилактика нейтропении	200 мг один раз в день	См. ниже примечание по нарушению всасывания

¹ Продолжительность лечения должна корректироваться в зависимости от клинической реакции.

Нарушение всасывания у пациентов со СПИДом и пациентов с нейтропенией может привести к низкому уровню итраконазола в крови и недостаточной эффективности от лечения. В таких случаях показан мониторинг показателей крови, и, при необходимости, увеличение дозы итраконазола до 200 мг два раза в день.

Особые группы населения

Применение у детей

Поскольку клинических данных о применении препарата Орунгал[®] у детей недостаточно, не рекомендуется назначать его детям, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Применение у пожилых пациентов

Поскольку клинических данных о применении препарата Орунгал[®] у пожилых пациентов недостаточно, не рекомендуется назначать его пожилым пациентам, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Доза препарата для пожилых пациентов должна устанавливаться, принимая во внимание нарушения функций почек, печени или сердца, а также наличие сопутствующих заболеваний или прохождение другого медикаментозного лечения.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Степень воздействия итраконазола может быть ниже у некоторых пациентов с почечной недостаточностью. При назначении данного препарата пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать особую осторожность. Корректировка дозы должна осуществляться в зависимости от конкретного случая.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Лечение рассматриваемой группы пациентов должно проводиться с осторожностью. (См. раздел «Фармакокинетические свойства, Особые группы пациентов, Пациенты с печеночной недостаточностью»)

Побочное действие

Краткое описание результатов исследования безопасности препарата

Наиболее часто возникающими побочными действиями от применения препарата Орунгал®, выявленные в результате клинических испытаний и/или спонтанно полученных сообщений были головная боль, боли в животе и тошнота. Наиболее тяжелыми побочными действиями были серьезные аллергические реакции, сердечная недостаточность/ застойная сердечная недостаточность/отек легких, панкреатит, серьезная гепатотоксичность (в том числе отдельные случаи со смертельным исходом от острой печеночной недостаточности), и серьезные кожные реакции. Перечень других наблюдаемых побочных действий, представленный в списке неблагоприятных побочных реакций.

В приведенном ниже списке представлены побочные действия в зависимости от системно-органного класса. В каждом Системно-органном классе представлены побочные реакции в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Часто (от 1/100 до <1/10)

- головная боль
- тошнота, боль в животе

Нечасто (от 1/1000 до <1/100)

- синусит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит
- гиперчувствительность*
- рвота, диспепсия, метеоризм, диарея, запор
- нарушение функции печени
- крапивница, сыпь, зуд
- нарушение менструального цикла

Редко (от 1/10000 до <1/1000)

- лейкопения
- сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические реакции
- гипертриглицеридемия
- парестезия, гипестезия, дисгевзия
- нечеткость и неясность зрения, диплопия
- преходящая или постоянная потеря слуха*, звон в ушах,

- застойная сердечная недостаточность
- одышка
- панкреатит
- серьезная гепатотоксичность, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом, гипербилирубинемия
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алоpecia, фоточувствительность
- поллакиурия
- эректильная дисфункция
- отек
- увеличение креатинфосфокиназы в крови

**см. раздел «Особые указания»*

Описание отдельных побочных реакций

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

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ: гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Нарушения психики: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия*, головокружение, сонливость, тремор.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отек легких, дисфония, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные расстройства.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени*, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритематозная сыпь, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность функции почек, недержание мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: генерализованные отеки, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, усталость, озноб.

Влияние на результаты лабораторных показателей и инструментальных исследований: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации мочевины крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей общего анализа мочи.

Дети

Безопасность применения препарата Орунгал® , капсулы была оценена у 165 детей, возрастом от 1-го до 17-ти лет, которые принимали участие в 14 клинических испытаниях (4 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования, 9 открытых исследований, и 1 исследование имело открытую фазу, с последующей двойной слепой). Данные пациенты получили не менее одной дозы препарата Орунгал® , капсулы для лечения грибковых инфекций, а также получения данных о безопасности препарата.

Основываясь на обобщенных данных о безопасности, полученных в ходе клинических испытаний, наиболее частыми нежелательными побочными реакциями у данной группы пациентов были головная боль (3,0%), рвота (3,0%), боль в животе (2,4%), диарея (2,4%), нарушение функции печени (1,2%), гипотензия (1,2%), тошнота (1,2%), и крапивница (1,2%). В общем, характер нежелательной побочной реакции в детской популяции аналогична той, которая наблюдается у взрослых пациентов, но частота возникновения заболевания выше у детей.

Противопоказания

- Препарат Орунгал® противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к итраконазолу или к каким-либо вспомогательным веществам
- Во время лечения препаратом Орунгал® противопоказан прием субстратов CYP3A4. Повышенная концентрация вышеуказанных препаратов в плазме крови из-за их совместного применения с итраконазолом, может усилить или пролонгировать как терапевтическое действие, так и побочные эффекты данных лекарственных препаратов, которые могут спровоцировать возникновение потенциально угрожающих жизни состояний.

Например, повышенная концентрация вышеуказанных препаратов в плазме крови может привести к увеличению интервала QT, а также к желудочковой тахикардии включая случаи желудочковой тахикардии типа "пируэт" или потенциально смертельной аритмии. Конкретные примеры приведены в разделе «Лекарственные взаимодействия»

- Капсулы Орунгал[®] не должны назначаться пациентам с признаками желудочковой дисфункции, например, с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) или анамнезом ЗСН, за исключением случаев лечения жизнеугрожающих или других серьезных инфекций. См. раздел «Особые указания»
- Капсулы Орунгал[®] не следует принимать во время беременности за исключением случаев, угрожающих жизни (см. раздел «Особые указания» *Применение препарата во время беременности и период лактации*)
- Женщины детородного возраста, принимающие Орунгал[®], должны использовать надлежащие методы контрацепции. Эффективная контрацепция должна быть продолжена и в первый менструальный период после завершения лечения препаратом Орунгал[®].

Лекарственные взаимодействия

Итраконазол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4. Другие лекарственные препараты, которые также метаболизируются с участием данного изофермента или изменяют его активность, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Сходным образом, итраконазол может влиять на фармакокинетику лекарственных средств, которые также метаболизируются при участии данного изофермента. Итраконазол относится к сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. При использовании итраконазола совместно с другими лекарственными средствами рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению для выяснения способа метаболизма препарата и решения вопроса о необходимости изменения его дозы.

Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови

Лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока (например, антацидные средства, такие как гидроксид алюминия, или средства, подавляющие секрецию соляной кислоты, такие как антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы), нарушают всасывание препарата Орунгал[®], капсулы. Данные лекарственные препараты рекомендуется применять с осторожностью в сочетании с препаратом Орунгал[®], капсулы:

- Итраконазол рекомендуется принимать совместно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола) при совместном использовании лекарственных средств, снижающих кислотность желудочного сока.
- Рекомендуется принимать лекарственные препараты, нейтрализующие соляную кислоту (например, гидроксид алюминия), минимум за 1 час до или через 2 часа после приема препарата Орунгал®, капсулы.
- При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.

Совместное применение итраконазола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 может способствовать снижению биодоступности итраконазола и гидроксиитраконазола до такой степени, что в значительной степени будет снижаться эффективность лекарственного средства. Примеры включают следующие препараты:

- Антибактериальные средства: изониазид, рифабутин, рифампицин.
- Противосудорожные препараты: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- Противовирусные препараты: эфавиренз, невирапин.

Таким образом, использование сильных индукторов изофермента CYP3A4 совместно с итраконазолом не рекомендуется. Рекомендуется избегать назначения данных лекарственных средств в течение двух недель до начала приема итраконазола и во время лечения препаратом, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный со снижением эффективности итраконазола. При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.

Лекарственные препараты, которые могут вызывать увеличение концентрации итраконазола в плазме крови

Одновременный прием итраконазола и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению биодоступности итраконазола. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4:

- Антибактериальные препараты: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.
- Противовирусные средства: дарунавир, усиленный ритонавиром, фосампренавир, усиленный ритонавиром, индинавир, ритонавир.

Данные лекарственные препараты рекомендуется использовать с осторожностью совместно с итраконазолом. Рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих итраконазол совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, для своевременного

выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации терапевтических эффектов итраконазола, при необходимости возможно снижение дозы итраконазола. По возможности рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может увеличиваться при совместном использовании с итраконазолом

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут нарушать метаболизм лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и препятствовать транспортировке препаратов под действием Р-гликопротеина. Это может привести к увеличению плазменной концентрации данных лекарственных препаратов и/или их активных метаболитов при совместном приеме с итраконазолом. Повышение плазменной концентрации, в свою очередь, может вызвать усиление или пролонгацию как терапевтических, так и нежелательных эффектов данных лекарственных средств, в результате чего могут возникнуть потенциально угрожающие жизни состояния. Так, увеличение концентрации некоторых препаратов может привести к увеличению интервала-QT и желудочковой тахикардии, включая случаи желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая относится к потенциально опасным для жизни состояниям. После прекращения лечения плазменная концентрация итраконазола снижается до практически неопределимой в течение от 7 до 14 дней, в зависимости от дозы препарата и продолжительности лечения. У пациентов с циррозом печени или тех, кто одновременно принимает ингибиторы фермента CYP3A4, снижение концентрации препарата может быть даже более медленным. Это особенно важно во время начала проведения терапии с использованием лекарственных препаратов, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Взаимодействующие лекарственные средства подразделяются на следующие категории:

- «Противопоказаны»: Не при каких обстоятельствах нельзя применять данный лекарственный препарат в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола.
- «Не рекомендуется»: Рекомендуется избегать применения данного лекарственного средства во время лечения и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный с проводимой терапией. Если нельзя избежать использования данной комбинации лекарственных средств, рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

- «Использовать с осторожностью»: следует проводить тщательный мониторинг при совместном использовании лекарственного препарата с итраконазолом. При совместном использовании лекарственных средств рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

Ниже представлены примеры лекарственных средств, плазменная концентрация которых может увеличиваться под действием итраконазола. Препараты разделены по классам, также даются рекомендации по совместному применению с итраконазолом:

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Использовать с осторожностью
Альфа-адреноблокаторы		Тамсулозин	
Наркотические анальгетики	левацетилметадол (левометадил), метадон	фентанил	алфентанил, бупренорфин для внутривенного и сублингвального введения, оксикодон
Антиаритмические средства	дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		дигоксин
Антибактериальные средства		рифамбутин ^a	
Антикоагулянты и антиагреганты		ривароксабан	кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудорожные препараты		карбамазепин ^a	
Противодиабетические препараты			репаглинид, саксаглиптин
Противогельминтные и антипротозойные средства	галофантрин		празиквантел

Антигистаминные препараты	астемизол, мизоластин, терфенадин		эбастин
Лекарства против мигрени	алкалоиды спорыньи, такие как дигидро-эрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин метилэргометрин (метилэргоновин)		элетриптан
Противоопухолевые препараты	иринотекан	дазатиниб, нилотиниб, трабектедин	бортезомиб, бузульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, алкалоиды барвинка
Нейролептики, анксиолитики и снотворные средства	лурасидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триаололам		алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам для внутривенного введения, пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Противовирусные препараты			маравирок, индинавир ^b , ритонавир ^b , саквинавир
Бета-адреноблокаторы			надолол
Блокаторы	бепридил,		другие

«медленных» кальциевых каналов	фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		дигидропиридины, включая верапамил
Другие препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему	ивабрадин, ранолазин	алискирен	
Диуретики	эплеренон		
Препараты, влияющие на органы желудочно-кишечного тракта	цизаприд		апрепитант, домперидон
Иммуносупрессанты		эверолимус	будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (также известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус
Препараты, регулирующие липидный обмен	ловастатин, симвастатин		аторвастатин
Препараты, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания		сальметерол	
СИОЗС, трициклические и другие антидепрессанты			ребоксетин
Препараты, используемые в урологии		варденафил	фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Другие	колхицин у пациентов с	колхицин	алитретиноин (лекарственные

	нарушениями функции печени или почек		формы для перорального приема), цинакальцет, мозаваптан, толваптан
--	--------------------------------------	--	--

а См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать снижению плазменной концентрации итраконазола».

б См. также раздел «Лекарственные препараты, которые могут способствовать увеличению плазменной концентрации итраконазола».

Препараты, плазменная концентрация которых может снижаться под действием итраконазола

Одновременное применение итраконазола с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам может снизить концентрацию в плазме мелоксикама. Рекомендуется с осторожностью назначать мелоксикам одновременно с итраконазолом, а так же тщательно контролировать клиническое состояние пациента и возникновение побочных эффектов. В случае необходимости следует корректировать дозу мелоксикама.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых людей.

Особые указания

Перекрестные реакции гиперчувствительности

Данные по возможности развития перекрестных реакций гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми препаратами азолового ряда отсутствуют. При наличии гиперчувствительности к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол.

Влияние на сердце

В исследовании в/в лекарственной формы препарата Орунгал[®], проведенного с участием здоровых добровольцев, сообщалось о преходящем бессимптомном снижении фракции выброса левого желудочка. Этот показатель восстанавливался до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость данного наблюдения для пероральных лекарственных форм препарата не известна. Согласно доступным данным, итраконазол обладает отрицательным инотропным действием, а на фоне лечения препаратом Орунгал[®] сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность чаще упоминалась в спонтанных сообщениях о лечении препаратом в общей суточной дозе 400 мг, по сравнению с сообщениями о лечении в более низких общих суточных дозах, что позволяет предположить повышение риска сердечной недостаточности с общей

суточной дозой итраконазола. Препарат Орунгал® не рекомендован пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с перенесенной застойной сердечной недостаточности, за исключением случаев, когда польза такого лечения, несомненно, превышает его риск. При оценке соотношения польза/риск для отдельных пациентов необходимо учитывать такие факторы, как серьезность показаний, режим дозирования (например, общую суточную дозу) и индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности.

К ним относят заболевания сердца, включая ишемическую болезнь сердца и поражения сердечных клапанов, тяжелые заболевания органов дыхания, включая хроническую обструктивную болезнь легких, почечную недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся склонностью к отекам. Такие пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах застойной сердечной недостаточности и требуют особого внимания при лечении и контроля симптомов застойной сердечной недостаточности во время его проведения. При выявлении соответствующих симптомов прием препарата Орунгал® следует прекратить. Блокаторы кальциевых каналов обладают отрицательным инотропным действием, что может привести к усилению соответствующего действия итраконазола при одновременном назначении этих препаратов. Кроме того, итраконазол ингибирует метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Таким образом, в связи с повышенным риском развития ЗСН одновременное лечение итраконазолом и блокаторами кальциевых каналов должно проводиться с осторожностью.

Влияние на печень

На фоне лечения препаратом Орунгал® очень редко сообщалось о случаях тяжелой гепатотоксичности, в том числе несколько случаев фатальной острой печеночной недостаточности. Большинство из них развивались у пациентов с предсуществующим поражением печени, которые получали Орунгал® по системным показаниям, при этом имели другие значимые заболевания и/или принимали другие лекарственные препараты с гепатотоксическим действием. Некоторые пациенты не имели очевидных факторов риска поражения печени. Несколько случаев сообщалось в первый месяц терапии, в том числе в первую неделю. На фоне лечения препаратом Орунгал® следует контролировать функцию печени. Пациенты должны быть предупреждены о появлении симптомов, предполагающих гепатит, таких как анорексия, тошнота, рвота, утомляемость, боль в животе или потемнение мочи, необходимо сразу же сообщать врачу. В этих случаях необходимо немедленно прекратить прием препарата Орунгал® и провести оценку функции печени.

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Лечение рассматриваемой группы пациентов должно проводиться с осторожностью.

Пациентам с нарушениями функции печени рекомендуется тщательно контролировать свое состояние при приеме итраконазола. Рекомендуется учитывать время полувыведения итраконазола, которое было определено при проведении клинического испытания капсул с итраконазолом у больных с циррозом печени, при принятии решения о начале терапии другими лекарственными средствами, метаболизируемые СУРЗА4.

Пациентам с повышенными уровнями ферментов печени, активным заболеванием печени или признаками гепатотоксичности, вызванной другими лекарственными препаратами, лечение можно проводить только тогда, когда предполагаемая его польза превышает риск поражения печени. Таким пациентам требуется контроль уровней ферментов печени.

Снижение кислотности желудка

Сниженная желудочная кислотность ведет к нарушению всасывания итраконазола из капсул Орунгал®. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приема лекарственных препаратов (например, лекарственные средства, подавляющие желудочную секрецию), рекомендуется принимать Орунгал® в капсулах одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости.

Применение у детей

Клинические данные о применении препарата Орунгал®, капсулы пациентами детского возраста ограничены. Использование препарата Орунгал®, капсулы пациентами детского возраста не рекомендуется, если не установлено, что предполагаемая польза от применения превышает потенциальный риск.

Применение в пожилом возрасте

Данные по применению итраконазола у пожилых пациентов ограничены. Рекомендуется использовать препарат Орунгал® только в том случае, когда потенциальная польза оправдывает потенциальные риски. В целом, рекомендуется проводить оценку необходимости коррекции дозы в данной группе пациентов, поскольку у пожилых лиц часто имеет место снижение функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания и медикаментозная терапия.

Почечная недостаточность

Данные по применению пероральных лекарственных форм итраконазола у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Уровень воздействия итраконазола может быть снижен у некоторых пациентов с почечной

недостаточностью. Лечение рассматриваемой группы пациентов должно проводиться с осторожностью и возможностью коррекции дозы.

Потеря слуха

Во время лечения итраконазолом сообщалось о временной или постоянной потере слуха. В нескольких сообщениях упоминался одновременный прием хинидина, что противоречит указаниям по применению (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Слух, как правило, восстанавливается после прекращения лечения, однако потеря слуха может сохраняться у некоторых пациентов.

Иммунокомпромитированные пациенты

У некоторых иммунокомпромитированных лиц (например, с нейтропенией, СПИД-ом или перенесших трансплантацию органов) пероральная биодоступность итраконазола из капсул Орунгал® может быть снижена.

Пациенты с жизнеугрожающими системными микозами

В связи с фармакокинетическими свойствами итраконазола (см. раздел «Фармакокинетика») капсулы Орунгал® не показаны для инициации лечения пациентов с жизнеугрожающими системными микозами.

Пациенты со СПИД-ом

Необходимость поддерживающей терапии пациентов со СПИД-ом, имеющим риск рецидива таких системных микозов, как споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз или криптококкоз (менингеальная и неменингеальная формы), после проведения терапии, устанавливается лечащим врачом.

Нейропатия

В случае развития нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул Орунгал®, прием препарата должен быть прекращен.

Нарушения углеводного обмена

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахараза-изомальтазной недостаточностью не должны применять этот препарат.

Перекрестная резистентность.

Если при заболевании системным кандидозом есть подозрение на то, что виды грибов *Candida*, которые вызывают заболевания, резистентны к флуконазолу, нельзя утверждать, что они будут чувствительными к итраконазолу. Поэтому необходимо провести тест на чувствительность перед началом лечения препаратом Орунгал®.

Взаимозаменяемость

Не рекомендуется заменять капсулы на раствор для приема внутрь, т.к. применение раствора для приема внутрь характеризуется более высокими показателями воздействия, чем применение капсул в той же дозировке.

Потенциал взаимодействий

Совместное применение определенных лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменениям в эффективности итраконазола

и/или совместно вводимого препарата, а также к опасным для жизни последствиям и/или внезапной смерти. Список лекарственных средств, противопоказанных к совместному применению с итраконазолом, не рекомендуемых к использованию или рекомендуемых к использованию с осторожностью, представлен в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Беременность и период лактации

Орунгал® не должен применяться при беременности за исключением случаев, угрожающих жизни и если ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода.

Данных об использовании препарата Орунгал® в период беременности недостаточно. В ходе клинического применения препарата после регистрации были отмечены случаи врожденных аномалий. Такие случаи включали нарушения развития зрения, скелета, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, а также хромосомные нарушения и множественные пороки развития. Однако является ли применение препарата Орунгал® причиной возникновения данных нарушений достоверно не установлено.

Эпидемиологические данные в отношении воздействия препарата Орунгал® в первый триместр беременности, в основном у пациенток, получавших краткосрочную терапию по поводу вульвовагинальных кандидозов, не выявили повышенного риска развития врожденных аномалий по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся воздействию ни одного из известных тератогенных факторов.

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

Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период грудного вскармливания, женщинам, применяющим Орунгал®, следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по изучению влияния лекарственного средства Орунгал® на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой не проводилось. Необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных реакций, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. раздел «Побочные действия»). При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Передозировка

Симптомы: Симптомы, наблюдаемые при передозировке препаратом Орунгал® , капсулы, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата.

Лечение: В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию. В качестве сорбента можно дать активированный уголь, если это целесообразно. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе. Специфического антидота не существует.

Формы выпуска и упаковка

По 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15⁰С до 30⁰С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти 23

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

Наименование организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

Адрес: 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, Павильон № 23 «А»

Республика Казахстан

Тел./Факс: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com