

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского

применения

Орунгал®

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

№ 1089

от 20.09.2020

КЛС № 7 от 29.09.2020

Регистрационный номер – <место указания номера**Торговое название препарата** – Орунгал®**Международное непатентованное название (МНН)** – итраконазол**Форма выпуска** – раствор для приема внутрь 10 мг/мл**Состав в 1 мл**

Активное вещество – итраконазол, 10 мг.

Вспомогательные вещества: гидроксипропилбетадекс 400 мг; хлористоводородная кислота концентрированная 3,76 мкл; пропиленгликоль 100 мкл; натрия гидроксид до pH 1,7-1,9; натрия сахаринат 0,6 мг; сорбитол раствор 70% 190 мкл; ароматизатор Вишневый 1 - 0,25 мг; ароматизатор Вишневый 2 - 0,5 мг; ароматизатор Карамельный - 0,2 мг; вода очищенная до 1,0 мл.

Описание

Желтый или светло-оранжевый раствор с вишневым запахом.

Фармакотерапевтическая группа:

Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ J02AC02**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

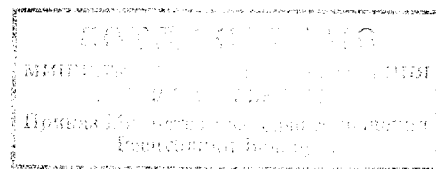
ОРУНГАЛ® – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, содержащее итраконазол, производное триазола. Итраконазол ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:

- дерматофитами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*);
- дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Candida spp.*, в том числе *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *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 многими другими. *Candida krusei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами *Candida*. Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomycetes* (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Scopulariopsis spp.*

Устойчивость к азолам развивается медленно и часто является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы развития устойчивости включают в себя гипер экспрессию гена ERG11, кодирующего фермент 14 α -деметилазу, который является основной мишенью действия азолов, и точечные мутации ERG11, приводящие к уменьшению связывания ферментов с азолами и/или к активации транспортных систем, что приводит к увеличению выведения азолов. Наблюдалась перекрестная устойчивость *Candida spp.* к препаратам группы азолов, хотя устойчивость к одному препарату этой группы необязательно означает наличие устойчивости к другим препаратам группы азолов. Сообщалось о штаммах *Aspergillus fumigates*, устойчивых к итраконазолу.

Фармакокинетика



Итраконазол хорошо всасывается при пероральном приеме. Максимальные концентрации в плазме достигаются через 2,5 часа после перорального приема раствора препарата. Вследствие нелинейной фармакокинетики итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (C_{max}) итраконазола и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») при многократном приеме в 4 – 7 раз выше, чем при однократном приеме. Максимальная равновесная концентрация итраконазола в плазме (C_{ssmax}) составляет около 2 мкг/мл при назначении 200 мг итраконазола 1 раз в день. 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 течение 7 – 14 дней, после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизации в печени.

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема раствора внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови итраконазола достигается в течение 2,5 часов после приема натощак раствора для приема внутрь. Абсолютная биодоступность итраконазола при приеме препарата с пищей – около 55%, при приеме раствора натощак биодоступность итраконазола увеличивается на 30%.

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

Распределение

Большая часть итраконазола в плазме связывается с белками (99,8%), в основном с альбумином (для метаболита итраконазола – гидроксиитраконазола – связывание с белками составляет 99,6%). Отмечено также сродство итраконазола к липидам.

Только 0,2% итраконазола в плазме представлено в несвязанном виде. Итраконазол хорошо проникает в ткани: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в два – три раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме крови, 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 подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием большого числа метаболитов. Как показано в исследованиях *in vitro*, итраконазол метаболизируется главным образом с участием изофермента CYP3A4. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковым действием, сравнимым с действием итраконазола. Концентрации данного метаболита в плазме почти в два раза выше, чем соответствующие концентрации итраконазола.

Выведение

Около 35% итраконазола в виде неактивных метаболитов в течение недели экскретируется с мочой и около 54% – с калом.

Почечная экскреция исходного вещества и его активного метаболита составляет менее 1 % дозы, введенной внутривенно. От 3 до 18% дозы исходного вещества выделяется с калом.

Поскольку перераспределение итраконазола из кератиновых тканей является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей, связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация в коже сохраняется в течение 2 – 4 недель после прекращения 4-



недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется, по крайней мере, в течение шести месяцев после окончания 3-месячного курса лечения.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Согласно данным исследования фармакокинетики у пациентов, страдающих циррозом печени, наблюдалось статистически достоверное снижение среднего значения показателя C_{max} (47%) и двукратное увеличение периода полувыведения (37 ± 17 часов по сравнению с 16 ± 5 часов) итраконазола по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее, общее системное воздействие итраконазола, (AUC) было одинаковым у пациентов с циррозом печени и у здоровых испытуемых. Данные о фармакокинетики итраконазола у пациентов с циррозом печени при длительном применении итраконазола отсутствуют.

Нарушение функции почек.

Данные, касающиеся использования итраконазола для приема внутрь для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уреимией, у которых средний клиренс креатинина составлял $13 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$, системное воздействие итраконазола, рассчитываемое по AUC, было несколько ниже по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа на показатели фармакокинетики итраконазола (T_{max} , C_{max} и $AUC_{0-8ч}$).

После однократного внутривенного введения среднее значение конечного периода полувыведения итраконазола у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50-79 мл/мин), средней (клиренс креатинина 20-49 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина < 20 мл/мин) был схож с таковым у здоровых добровольцев (диапазон средних значений 42-49 часов по сравнению с 48 часами у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых добровольцев соответственно).

Системное воздействие итраконазола, рассчитываемое по AUC, было ниже 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.

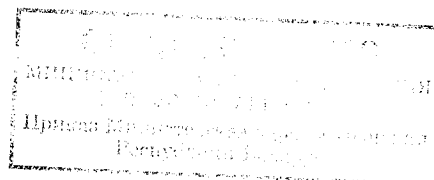
Отсутствуют данные о длительном использовании итраконазола пациентами с нарушениями функции почек. Проведение диализа не влияет на период полувыведения или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

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 перорального приема 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 то время как 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.

Гидроксипротилбетадекс



Биодоступность гидроксипропилбетадекса, применяемого в качестве растворителя итраконазола в растворе для приема внутрь, в среднем ниже на 0,5%, чем при приеме только гидроксипропилбетадекса. Низкая биодоступность гидроксипропилбетадекса не зависит от приема пищи и кратности приема.

Показания к применению

- лечение кандидоза полости рта и/или пищевода у ВИЧ-позитивных больных и пациентов с иммунодефицитом;
- профилактика системных грибковых инфекций у пациентов, чувствительных к итраконазолу, у пациентов со злокачественными заболеваниями крови или у пациентов при пересадке костного мозга с высокой вероятностью нейтропении (менее 500 клеток/мкл). В настоящее время имеется недостаточно клинических данных по эффективности для профилактики аспергиллеза.

Необходимо учитывать национальные и/или местные рекомендации по надлежащему использованию противогрибковых средств.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам;
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Одновременный прием препаратов субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Клинически выраженная желудочковая дисфункция: застойная сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций. См. раздел «Особые указания»);
- Беременность, за исключением угрожающих жизни случаев, и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

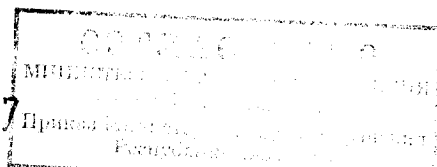
Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

В доклинических исследованиях было показано, что итраконазол проникает через плаценту у крыс.

Данных об использовании раствора 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 раствора 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.

Грудное вскармливание

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать натощак, желательно отказаться от приема пищи как минимум в течение 1 часа после приема итраконазола.

Раствором нужно прополоскать рот в течение 20 секунд и затем проглотить его. После этого не следует полоскать рот водой.

Лечение кандидоза полости рта и/или пищевода:

200 мг (2 мерных чашки) в сутки в один или два приема в течение 1 недели. При отсутствии положительного эффекта через 1 неделю лечение следует продолжать еще одну неделю.

Лечение кандидоза полости рта и/или пищевода, при резистентности к флуконазолу:

100–200 мг (1-2 мерных чашки) 2 раза в сутки на протяжении 2-х недель. При отсутствии положительного эффекта после 2 недель применения препарата лечение продолжают на протяжении еще 2 недель. При отсутствии положительного эффекта суточную дозу 400 мг можно принимать не более 14 дней.

Профилактика грибковых инфекций:

Внутрь, 5 мг/кг массы тела в сутки в два приема. В ходе клинических исследований профилактическое лечение начинали непосредственно перед лечением цитостатиками и обычно за одну неделю до процедуры трансплантации. Прием препарата Орунгал[®] продолжают до восстановления числа нейтрофилов (не менее 1000 клеток/мкл).

Особые группы пациентов

Дети

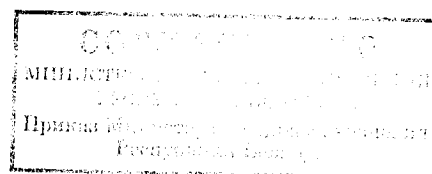
Данные о применении препарата Орунгал[®], раствор для приема внутрь, для лечения детей ограничены. Применение препарата Орунгал[®], раствор, для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Профилактика грибковых инфекций: нет данных об эффективности применения препарата у детей с нейтропенией. Данные по безопасности итраконазола, применяемого в дозе 5 мг/кг массы тела при приеме 2 раза в сутки, ограничены. Побочные эффекты, такие как диарея, боль в животе, повышение температуры тела, рвота, мукозит наблюдались чаще у детей, чем у взрослых. Тем не менее, связь возникновения данных побочных явлений с приемом препарата Орунгал[®] точно не установлена.

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата Орунгал[®], раствор для лечения пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать препарат Орунгал[®] для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальные риски. При этом, при выборе дозы препарата для лечения пожилых пациентов, рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, чаще встречающихся в пожилом возрасте, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Нарушения функции печени



Данные о применении итраконазола для приема внутрь при лечении пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентам.

Нарушения функции почек

Данные о применении итраконазола для приема внутрь при лечении пациентов с нарушениями функции почек ограничены.

У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентам, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного препарата.

Пациенты с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта

При лечении пациентов с тяжелыми грибковыми инфекциями или во время приема лекарственного средства пациентами с нарушениями желудочно-кишечной моторики в качестве профилактики противогрибковой инфекции, пациентам необходимо регулярно проверяться у врача и, при необходимости, проходить терапевтический мониторинг.

Побочное действие

Побочные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100, < 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи

Частота не известна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность препарата Орунгал[®], раствор для приема внутрь изучалась в клинических исследованиях с участием 889 пациентов, участвовавших в 6 двойных слепых и 4 открытых клинических исследованиях. Каждый из 889 пациентов хотя бы один раз принял препарат Орунгал[®], раствор для приема внутрь, после чего была проведена оценка безопасности лечения.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем:

Нечасто: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Нечасто: гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение;

Нечасто: периферическая нейропатия, парестезия, гиперестезия;

Частота неизвестна: гипестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

Нечасто: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

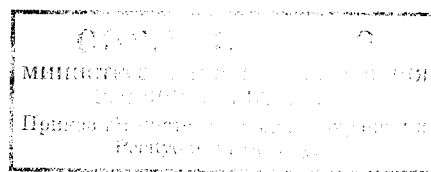
Нечасто: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: боль в животе, рвота, тошнота, диарея, дисгевзия, диспепсия;



Нечасто: запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: гипербилирубинемия, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки:

Часто: сыпь;

Нечасто: зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны органов половой системы и молочных желез:

Нечасто: нарушение менструального цикла.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

Часто: гипертермия;

Нечасто: отечный синдром.

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

Инфекционные заболевания: синусит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции.

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

Нарушения психики: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: левожелудочковая недостаточность, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

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

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

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

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки: эритематозная сыпь, гипергидроз.

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

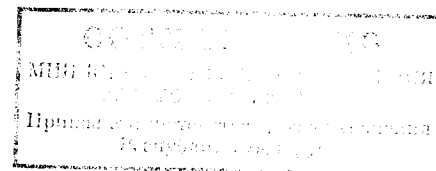
Нарушения со стороны органов половой системы и молочных желез: эректильная дисфункция.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: генерализованные отеки, отек лица, боль в груди, боль, усталость, озноб.

Влияние на лабораторные показатели: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы показателей общего анализа мочи.

Дети

Безопасность препарата Орунгал®, раствор для приема внутрь оценивалась в пяти открытых клинических исследованиях с участием 250 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. В ходе



исследований было отмечено, что наиболее часто встречающимися побочными реакциями были: рвота, гипертермия, диарея, мукозит, сыпь, боль в животе, тошнота, повышение артериального давления, кашель. Характер побочных реакций, встречающихся у детей, схож с тем, что наблюдается у взрослых пациентов; тем не менее, частота побочных реакций у детей выше.

Побочные действия, зарегистрированные в пострегистрационном периоде¹

Представленная частота побочных реакций основана на клиническом опыте применения препарата Орунгал® после регистрации.

Со стороны иммунной системы:

Очень редко: сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Очень редко: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редко: тремор.

Со стороны органа зрения:

Очень редко: нарушения зрения, включая нечеткое зрение и диплопию.

Со стороны органа слуха и равновесия:

Очень редко: стойкая или временная потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень редко: хроническая сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень редко: одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень редко: панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: тяжелое токсическое поражение печени (в том числе несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом).

Со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки:

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулез, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция, фотосенсибилизация;

Влияние на лабораторные показатели:

Очень редко: повышение активности креатинфосфокиназы крови

В случае возникновения перечисленных или любых других побочных реакций, не указанных в данной инструкции, следует обратиться к врачу.

Передозировка

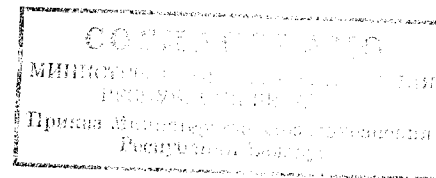
Симптомы, наблюдаемые при передозировке препаратом Орунгал®, раствор для приема внутрь, были сопоставимы с дозозависимыми побочными реакциями, наблюдаемыми при применении обычных доз препарата.

Лечение: Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию, сделать промывание желудка раствором натрия бикарбоната, дать активированный уголь. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Итраконазол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4. Другие лекарственные препараты, которые также метаболизируются с участием данного изофермента

¹ данные получены на основании спонтанных сообщений



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

Лекарственные средства, которые могут снизить концентрацию итраконазола в плазме крови

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

- Антибактериальные средства: изониазид, рифабутин, рифампицин.
- Противосудорожные препараты: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- Противовирусные препараты: эфавиренз, невирапин.
- Растительные лекарственные средства: Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Таким образом, использование сильных индукторов изофермента CYP3A4 совместно с итраконазолом не рекомендуется.

Рекомендуется избегать назначения данных лекарственных средств в течение двух недель до начала использования 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

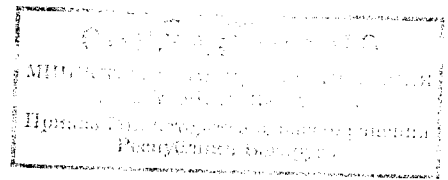
Одновременный прием итраконазола и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению биодоступности итраконазола. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4:

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

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 эффекта итраконазола, при возникновении необходимости возможно снижение дозы итраконазола. По возможности рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может увеличиваться при одновременном приеме с итраконазолом

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут нарушать обмен 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 реакций данных лекарственных средств. Прием совместно с итраконазолом лекарственных средств, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и способных удлинять



интервал QT на электрокардиограмме, может быть противопоказан, так как это может привести к развитию желудочковых тахикардий, включая аритмию по типу “пируэт”, которая является потенциально опасным для жизни состоянием. После прекращения лечения плазменная концентрация итраконазола снижается до практически неопределимой в течение 7 – 14 дней, в зависимости от дозы препарата и продолжительности лечения. У пациентов с циррозом печени или у пациентов, одновременно принимающих 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.

В таблице 1 представлены примеры лекарственных препаратов, концентрация которых может увеличиваться под действием итраконазола. Препараты разделены по классам, также даются рекомендации по совместному применению с итраконазолом.

Взаимодействующие лекарственные препараты подразделяются на следующие категории:

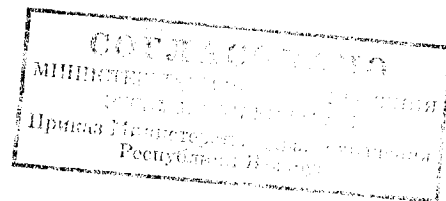
- «Противопоказаны»: ни при каких обстоятельствах нельзя применять данный лекарственный препарат в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола.

- «Не рекомендуется»: рекомендуется избегать применения данного лекарственного препарата 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 или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

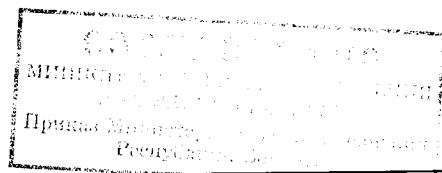
- «Использовать с осторожностью»: следует проводить тщательный мониторинг при совместном использовании лекарственного препарата с итраконазолом. При совместном использовании лекарственных средств рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления 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.

Таблица 1.

Класс лекарственных средств	Противопоказаны	Не рекомендуются	Использовать с осторожностью
Альфа-адреноблокаторы		Тамсулозин	
Наркотические анальгетики		Фентанил	Алфентанил, бупренорфин для внутривенного и сублингвального применения, оксикодон, метадон ^c
Антиаритмические средства	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		Дигоксин



Антибактериальные средства		Рифабутин ^а	
Антикоагулянты и антиагреганты	Дабигатран	Ривароксабан	Кумарины, цилостазол
Противосудорожные препараты		Карбамазепин ^а	
Противодиабетические препараты			Репаглинид, саксаглиптин
Противогельминтные и антипротозойные средства	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные препараты	Мизоластин, терфенадин	Эбастин	
Лекарства против мигрени	Алкалоиды спорыньи, такие как дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), метилэргометрин (метилэргоновин)	Элетриптан	
Противоопухолевые препараты	Иринотекан	Дасатиниб, лапатиниб, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бузульфан, доцетаксел, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, иксабепилон, триметрексат, алкалоиды барвинка
Нейролептики, анксиолитики и снотворные средства	Мидазолам для перорального приема, пимозид, кветиапин, сертиндол, триаололам		Алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам для внутривенного введения, пероспирон, рисперидон
Противовирусные препараты			Маравирок, индинавир ^б , ритонавир ^б , саквинавир
Бета-адреноблокаторы			Надолол
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов	Бепридил, лерканидипин, нисолдипин	Фелодипин	Другие дигидропиридины, включая верапамил



Другие препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему	Алискирен, ивабрадин, ранолазин		
Диуретики	Эплеренон		
Препараты, влияющие на органы желудочно-кишечного тракта	Цизаприд, домперидон		Апрепитант
Иммуносупрессанты		Циклесонид, эверолимус, темсиролимус	Будесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (также известный как сиролимус), такролимус
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	Фезотеродин у пациентов с недостаточностью функции почек или печени умеренной или тяжелой степени, силденафил при терапии легочной гипертензии, солифенацин у пациентов с недостаточностью функции почек тяжелой степени и с недостаточностью функции печени умеренной степени, варденафил у	Толтеродин, варденафил у мужчин в возрасте не более 75 лет	Фезотеродин, силденафил при лечении эректильной дисфункции, солифенацин, тадалафил



	мужчин в возрасте старше 75 лет		
Другие	Колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек	Колхицин	Алитретиноин (лекарственные формы для перорального приема), цинакальцет, толваптан

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

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

^c Отмечены случаи появления аритмии типа «пируэт».

Препараты, плазменная концентрация которых может снижаться под действием итраконазола

Одновременное применение итраконазола с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикамом может снизить концентрацию мелоксикама в плазме. 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.

Меры предосторожности

Пациенты с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта

При лечении пациентов с тяжелыми грибковыми инфекциями или во время приёма лекарственного средства пациентами с нарушениями желудочно-кишечной моторики в качестве профилактики противогрибковой инфекции, пациентам необходимо регулярно проверяться у врача и, при необходимости, проходить терапевтический мониторинг.

Влияние на деятельность сердца

В исследовании лекарственной формы препарата Орунгал® для внутривенного введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна. Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях острой сердечной недостаточности, связанных с приемом препарата Орунгал®. При суточной дозе итраконазола 400 мг наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности, при меньших суточных дозах такой закономерности не было выявлено; риск возникновения острой сердечной недостаточности предположительно пропорционален суточной дозе. Орунгал® не следует принимать пациентам с острой сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы, как серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения острой сердечной

недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; заболевания легких, такие как обструктивные болезни легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах острой сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, во время лечения необходимо контролировать симптомы и признаки острой сердечной недостаточности. При появлении подобных признаков или симптомов во время курса лечения прием препарата Орунгал® необходимо прекратить.

Угрожающие жизни аритмии сердца и/или внезапная смерть отмечались у пациентов при одновременном применении метадона.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием некоторых лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменению в эффективности итраконазола и/или одновременно применяемых лекарственных препаратов, возникновению опасных для жизни побочных реакций и/или внезапной смерти. Препараты, которые нельзя принимать одновременно с итраконазолом, не рекомендованные для одновременного применения и/или рекомендованные для одновременного применения с итраконазолом с осторожностью, перечислены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Перекрестная гиперчувствительность

Данные в отношении наличия перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азолам ограничены. При наличии резистенции к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол.

Взаимозаменяемость

Не рекомендуется взаимозаменяемое использование препаратов Орунгал®, капсулы и Орунгал®, раствор для приема внутрь ввиду того, что экспозиция итраконазола выше при использовании его в форме раствора для приема внутрь, чем в форме капсул, даже при приеме одинаковых доз итраконазола.

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

У пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при постоянном приеме раствора в дозе 2,5 мг/кг массы тела два раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться.

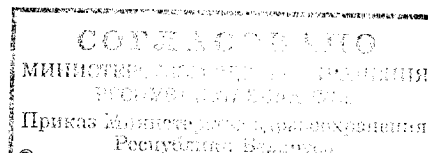
Применение в педиатрической практике

Поскольку клинических данных об использовании итраконазола в форме раствора для приема внутрь для лечения детей недостаточно, рекомендуется назначать раствор итраконазола детям только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. По отдельным сообщениям, итраконазол применяется в педиатрической практике для профилактики грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией в дозе 5 мг/кг массы тела при приеме 2 раза в сутки. Побочные эффекты, такие как диарея, боль в животе, повышение температуры тела, рвота, мукозит наблюдались чаще, чем у взрослых. Тем не менее, связь возникновения данных нежелательных явлений с приемом препарата Орунгал® точно не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста

Поскольку клинических данных об использовании раствора итраконазола для приема внутрь пациентами пожилого возраста недостаточно, рекомендуется назначать раствор итраконазола таким больным только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. При выборе дозы препарата для лечения данной категории пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Влияние на функцию печени



В очень редких случаях при применении препарата Орунгал® развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у больных, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, имеющих другие тяжелые заболевания, также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. У некоторых пациентов не выявлялись очевидные факторы риска в отношении поражения печени.

Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые – в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени.

Нарушение функции печени

Данные о применении итраконазола для приема внутрь для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограничены.

Препарат следует назначать с осторожностью данной категории пациентов. Рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов с нарушениями функции печени при лечении итраконазолом. При совместном назначении других лекарственных препаратов, метаболизируемых ферментом CYP3A4, рекомендуется принимать во внимание тот факт, что в клиническом исследовании однократного перорального приема капсул итраконазола пациентами с циррозом печени наблюдалось увеличение периода полувыведения препарата.

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

Нарушение функции почек

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

Применение у пациентов с тяжелой нейтропенией

Принимая во внимание фармакокинетические свойства раствора Орунгал® (см. раздел «Фармакокинетика»), а также повышенный риск быстрого развития системных кандидозов, у пациентов с тяжелой нейтропенией не следует применять раствор Орунгал® в качестве средства начальной терапии.

Перекрестная резистентность

При системных кандидозах, предположительно вызванных флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, нельзя предположить чувствительность к итраконазолу, следовательно, рекомендуется проверить чувствительность перед началом терапии итраконазолом.

Периферическая нейропатия

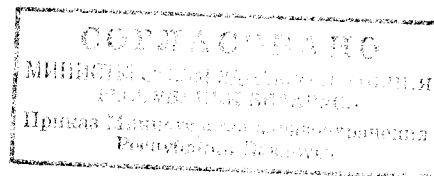
Лечение следует прекратить при возникновении *периферической нейропатии*, которая может быть связана с приемом раствора Орунгал®.

Потеря слуха

Сообщалось о временной или стойкой потере слуха у пациентов, принимающих итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного приема с хинидином (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом Орунгал®, однако у некоторых пациентов потеря слуха была необратима.

НД РБ

4190 - 2017



Способность к зачатию

Исследования на животных не показали наличия репродуктивной токсичности у итраконазола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 «Побочное действие»). При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Упаковка

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

По 150 мл раствора во флакон темного стекла, с навинчивающейся крышкой с механизмом защиты от случайного открывания детьми. 1 флакон в комплекте с мерной чашкой на 10 мл в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Список Б. Хранить при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

После вскрытия упаковки препарат годен к употреблению в течение 1 месяца.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель, фасовка, упаковка, выпускающий контроль качества:

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, 2340, Беерсе, Турнхаутсевег, 30.

Держатель Регистрационного удостоверения и организация принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская 17/2.

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58