

## **Состав**

*действующее вещество:* itraconazole;

1 капсула содержит итраконазол 100 мг;

*вспомогательные вещества:* сахароза, гипромелоза и макрогол 20 000;

*оболочка капсулы:* титана диоксид (E 171), индигокармин (E 132), эритрозин (E 127), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* жесткие желатиновые капсулы, состоящие из прозрачного корпуса розового цвета и непрозрачной синей крышечки. Содержимое капсул – гранулы кремового или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола. Итраконазол. Код АТХ J02A C02.

## **Фармакодинамика**

Итраконазол – производная триазола, обладающая широким спектром действия. Исследования *in vitro* показали, что итраконазол ингибирует синтез эргостерола в клетках грибов. Эргостерол является важным компонентом клеточной мембраны грибка, угнетение его синтеза обеспечивает противогрибковый эффект.

Применительно к итраконазолу предельные значения были установлены только для *Candida spp.* При поверхностных микотических инфекциях (CLSI M27-A2, предельные значения не были установлены по методологии EUCAST).

Предельные значения CLSI: чувствительны  $\leq 0,125$ ; чувствительные дозозависимые 0,25-0,5 и резистентные  $\geq 1$  мкг/мл. Предельные значения не были установлены для мицелиальных грибов.

Исследования *in vitro* показали, что итраконазол ингибирует рост широкого спектра грибов, патогенных для человека в концентрациях обычно  $\leq 1$  мкг/мл. Это, в частности: 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 виды дрожжей и грибов.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* в целом являются наименее чувствительными видами *Candida*, а некоторые изоляты демонстрируют резистентность к итраконазолу *in vitro*.

Главными типами грибов, не подавляемых итраконазолом, являются зигомицеты (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* и *Scopulariopsis spp.*

Резистентность к азолам развивается медленно и является результатом нескольких генетических мутаций. Описанные механизмы включают чрезмерную экспрессию ERG11, кодирующего 14 $\alpha$ -деметилаза (фермент-мишень), точечные мутации у ERG11, приводящие к снижению аффинности 14 $\alpha$ -деметилазы к итраконазолу и/или чрезмерной экспрессии переносчика, что в результате повышает отток итраконазола из грибковых клеток (а именно удаление итраконазола) из его. Крестная резистентность среди лекарственных средств представителей класса азолов наблюдалась в пределах разновидности *Candida*, однако резистентность к одному из представителей класса не обязательно означает наличие резистентности к другим азолам. Сообщалось о резистентных к итраконазолу штаммах *Aspergillus fumigatus*.

## **Фармакокинетика**

*Общие фармакокинетические свойства.*

Пиковая концентрация в плазме крови после перорального применения итраконазола достигается от 2 до 5 часов. В результате нелинейной фармакокинетики итраконазол кумулируется в плазме крови после многократного применения. Состояние равновесных концентраций, как правило, достигается в течение 15 дней со значениями  $C_{max}$  0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл после применения 100 мг 1 раз в сутки, 200 мг 1 раз в сутки, 200 мг 2 раза в день соответственно. Конечный период полувыведения итраконазола варьирует от 16 до 28 ч после однократной дозы и увеличивается до 34–42 ч после применения нескольких доз. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, почти не проявляющегося в плазме крови, в течение 7–14 дней, в зависимости от дозы и продолжительности лечения.

Средний плазменный клиренс итраконазол после внутривенного применения составляет 278 мл/мин. Благодаря насыщенному печеночному метаболизму при более высоких дозах клиренс итраконазола снижается.

### *Абсорбция.*

Итраконазол быстро всасывается после приема внутрь. Максимальная плазменная концентрация неизмененного лекарственного средства после капсул перорально достигается в течение 2-5 часов. Абсолютная биодоступность итраконазола составляет 55%. Максимальная биодоступность при приеме внутрь наблюдается при приеме препарата сразу после употребления высококалорийной пищи.

Абсорбция итраконазола в капсулах снижена у пациентов с пониженной кислотностью желудка, пациентов, применяющих препараты – супрессоры выделения желудочной кислоты (антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией, вызванной определенными болезнями (см. разделы и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Абсорбция итраконазола натошак у таких пациентов увеличивается, если капсулы Орунгал применяют с напитками с повышенной кислотностью (например, недиетической цепью). При применении разовой дозы 200 мг лекарственного средства Орунгал натошак с недиетической цепью после применения ранитидина, антагониста H<sub>2</sub>-рецепторов, абсорбция итраконазола была сопоставимой с такой после применения капсул Орунгал отдельно.

Концентрация итраконазола после применения в лекарственной форме капсул ниже, чем после применения раствора орального в той же дозе (см. раздел «Особенности применения»).

### *Распределение.*

Большая часть итраконазола связывается с белками плазмы крови (99,8%), альбумин является главным связующим компонентом (99,6% для гидроксиметаболита). Также он имеет высокую аффинность к жирам. Только 0,2% итраконазола в крови остается в виде несвязанного вещества. Воображаемый объем распределения итраконазола достаточно значителен (> 700 л), из чего можно предположить его широкое распределение в тканях: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах были в 2-3 раза выше концентрации в плазме. Накопление итраконазола в кератиновых тканях, особенно в коже, в 4 раза превышало это в плазме крови. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако была продемонстрирована эффективность против инфекций,

локализующихся в спинномозговой жидкости.

### *Биотрансформация.*

Итраконазол в значительной степени расщепляется в печени с образованием большого количества метаболитов. Согласно исследованиям *in vitro*, CYP3A4 – главный фермент, вовлеченный в процесс метаболизма итраконазола. Главным метаболитом является гидроксиятраконазол, который имеет сравнимое с итраконазолом противогрибковое действие *in vitro*. Концентрации гидроксиятраконазола в плазме примерно в 2 раза выше концентрации итраконазола.

### *Вывод.*

Приблизительно 35% итраконазола экскретируется в виде неактивных метаболитов с мочой и около 54% с калом в течение 1 недели после применения дозы орального раствора. Выведение итраконазола и активного метаболита гидроксиятраконазола почками после введения составляет менее 1% дозы. Выведение неизмененного вещества с калом варьируется от 3 до 18%.

### *Особые категории пациентов.*

#### *Печеночная недостаточность.*

Итраконазол предпочтительно метаболизируется в печени.

Фармакокинетическое исследование с применением однократной дозы 100 мг итраконазола (1 капсула 100 мг) было проведено с участием 6 здоровых и 12 больных циррозом пациентов. Было обнаружено статистически важное уменьшение среднего значения  $C_{max}$  (47%) и увеличение в 2 раза периода полувыведения итраконазола ( $37 \pm 17$  против  $16 \pm 5$  часов) у пациентов с циррозом по сравнению со здоровыми добровольцами. Хотя общие концентрации итраконазола на основе AUC были сопоставимыми в обеих группах.

Нет доступных данных о длительном применении итраконазола пациентам с циррозом.

#### *Почечная недостаточность.*

Данные по применению перорального итраконазола пациентами с нарушениями функций почек ограничены. Фармакокинетическое исследование с применением разовой дозы 200 мг итраконазола (4 капсулы по 50 мг) было проведено с участием 3 групп пациентов с нарушениями функций почек (уремия: n=7, гемодиализ: n=7, длительный амбулаторный перитонеальный диализ: n=5). У пациентов с уремией со средним значением клиренса креатинина 13 мл/мин ×

1,73 м<sup>2</sup> концентрация на основе AUC была несколько ниже по сравнению с параметрами у здоровых добровольцев. Данное исследование не продемонстрировало какого-либо важного влияния гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа на фармакокинетику итраконазола (T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-8h</sub>). Плазменные концентрации во временных профилях показали существенную межсубъектную вариабельность во всех трех группах.

После однократного внутривенного введения средние значения конечного периода полувыведения у пациентов с легкими (CrCl 50–79 мл/мин), умеренными (CrCl 20–49 мл/мин) и тяжелыми (CrCl 20 мл/мин) нарушениями функций почек были подобными таким у здоровых добровольцев (диапазон значений 42–49 часов против 48 часов у пациентов с нарушением функций почек и здоровых добровольцев соответственно). Общие концентрации итраконазола на основе AUC были снижены у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями почек (на 30% и 40% соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нет доступных данных о длительном применении итраконазола пациентам с нарушениями функций почек. Диализ не оказывает влияния на полувыведение или клиренс итраконазола или гидроксиитраконазола.

### *Дети.*

Данные по применению перорального итраконазола детям ограничены. Клинические фармакокинетические исследования с участием детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением капсул итраконазола, орального раствора и раствора для внутривенного введения. Индивидуальные дозы с применением капсул и орального раствора варьировали от 1,5 до 12,5 мг/кг/сут, режим дозирования – 1 или 2 раза в сутки. Вводили однократную дозу 2,5 мг/кг в виде инфузии или 2,5 мг/кг в виде инфузий 1 или 2 раза в сутки. Не было выявлено значительной зависимости AUC итраконазола и общего клиренса от возраста пациента, однако была замечена слабая связь между возрастом пациента, объемом распределения, C<sub>max</sub> и конечным выведением итраконазола. Воображаемый клиренс и объем распределения зависели от массы тела пациента.

### **Показания**

- Вульвовагинальный кандидоз;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы, вызванные чувствительными к итраконазолу возбудителями (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), например дерматофития стоп, паховый дерматомикоз,

- дерматофития туловища, дерматофития кистей рук;
- орофарингеальный кандидоз;
  - онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами;
  - гистоплазмоз;
  - системные микозы (в случаях, когда противогрибковая терапия первой линии не применима или в случае неэффективности лечения другими противогрибковыми препаратами, что может быть обусловлено имеющейся патологией, нечувствительностью патогена или токсичностью препарата):
    - аспергиллез и кандидоз;
    - криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит): лечение иммуноослабленных пациентов с криптококкозом и всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы;
    - поддерживающая терапия у пациентов со СПИДом с целью предотвращения рецидива имеющейся грибковой инфекции.

Орунгал также назначают для профилактики грибковой инфекции у пациентов с длительной нейтропенией в случаях, когда стандартная терапия недостаточна.

## **Противопоказания**

Капсулы Орунгал противопоказаны пациентам с известной гиперчувствительностью к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Противопоказано одновременное применение Орунгала и субстратов CYP3A4. Одновременное применение может привести к повышению концентраций этих лекарственных средств в плазме крови, что может привести к усилению или пролонгации терапевтических и побочных реакций и состояний, которые могут потенциально угрожать жизни. Например, увеличенные концентрации этих лекарственных средств могут привести к удлинению интервала QT и вентрикулярных тахикардий, в частности, к трепетанию-мерцанию желудочков, аритмии с потенциальным летальным исходом. Данные лекарственные средства приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Противопоказано применение капсул Орунгал пациентам с желудочковой дисфункцией, такой как застойная сердечная недостаточность, или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, за исключением лечения инфекций, угрожающих жизни (см. раздел «Особенности применения»).

Не следует применять капсулы Орунгал во время беременности, за исключением лечения состояний, угрожающих жизни беременной (см. раздел «Применение в

период беременности или кормление грудью»).

Женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные методы контрацепции при лечении капсулами Орунгал, а также до конца менструального цикла после окончания лечения.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Итраконазол предпочтительно метаболизируется цитохромом CYP3A4. Другие препараты, метаболизирующиеся этим путем или модифицирующие активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Итраконазол в свою очередь может также влиять на фармакокинетику других субстанций.

Итраконазол является мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеин. При одновременном применении с другими лекарственными средствами следует руководствоваться инструкциями для медицинского применения этих лекарственных средств относительно информации о путях метаболизма и возможной необходимости коррекции доз.

#### *Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови*

Лекарственные средства, снижающие кислотность желудка (препараты, нейтрализующие кислоту, такие как гидроксид алюминия, или супрессоры выделения кислоты, такие как антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонной помпы), влияют на абсорбцию итраконазола из капсул. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении следующих лекарственных средств и капсул итраконазола:

- при одновременном применении итраконазола и лекарственных средств, снижающих кислотность, капсулы Орунгал следует применять с напитками с повышенной кислотностью, такими как недиетическая цепь;
- лекарственные средства, нейтрализующие кислоту (например гидроксид алюминия), следует применять по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после применения капсул Орунгал;
- следует контролировать уровень противогрибковой активности и при необходимости увеличивать дозу итраконазола.

Одновременное применение итраконазола с мощными индукторами фермента CYP3A4 приводит к снижению биодоступности итраконазола и гидроксиятраконазола, следствием чего является значительное уменьшение эффективности лечения. Данные лекарственные средства включают в себя:

- антибактериальные: изониазид, рифабутин (также см. подраздел «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), рифампицин;
- противосудорожные: карбамазепин (также в подразделе «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»), фенobarбитал, фенитоин;
- противовирусные: эфавиренц, невирапин.

Одновременное применение мощных индукторов фермента CYP3A4 с итраконазолом не рекомендуется. Не следует начинать применение вышеупомянутых лекарств за 2 недели до, в течение и в течение 2 недель после лечения итраконазолом, за исключением тех случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск. Следует тщательно контролировать уровень противогрибковой активности и увеличить при необходимости дозу итраконазола.

*Лекарственные средства, увеличивающие концентрацию итраконазола в плазме крови*

Мощные ингибиторы фермента CYP3A4 могут увеличить биодоступность итраконазола. Например:

- антибактериальные: цiproфлоксацин, кларитромицин, эритромицин;
- противовирусные: даравир, потенцированный ритонавиром, фосампренавир, потенцированный ритонавиром, индинавир,
- ритонавир (также в подразделе «Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол»).

Эти препараты следует применять с осторожностью при одновременном применении с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать по поводу развития симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и при необходимости уменьшить дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

*Лекарственные средства, концентрацию которых в плазме крови увеличивает итраконазол*

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут подавлять метаболизм препаратов, метаболизирующихся ферментом CYP3A4, и транспортировку лекарства Р-гликопротеином, что может привести к увеличению концентрации этого лекарства и/или их метаболитов в плазме крови. Такое повышение плазменных концентраций может привести к усилению или



удлинению терапевтического эффекта и побочным реакциям. Противопоказано одновременное назначение итраконазола и лекарств, метаболизирующихся СYP3A4 и продлевающих интервал QT, поскольку это может привести к возникновению желудочковых тахикардий, включая случаи трепетания-мерцания желудочков с летальным исходом. После прекращения лечения концентрация итраконазола снижается до уровня, почти не проявляющегося в плазме крови, в течение от 7 до 14 дней, в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Пациентам с циррозом печени или пациентам, одновременно применяющим ингибиторы фермента СYP3A4, отменять препарат следует постепенно. Особенно это касается лекарственных средств, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Сопутствующие лекарственные средства сгруппированы в следующие категории:

*Противопоказано:* ни в коем случае не применять одновременно или раньше, чем через 2 недели после окончания лечения итраконазолом.

*Не рекомендуется:* применение этих лекарственных средств одновременно и в течение 2 нед после прекращения лечения итраконазолом следует избегать, кроме случаев, когда польза от лечения преобладает над возможным риском побочных реакций. Если одновременного применения нельзя избежать, то таких пациентов следует тщательно обследовать на появление признаков или симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и при необходимости снижать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать уровень концентрации итраконазола в плазме крови.

*Применять с осторожностью:* тщательный мониторинг рекомендуется при одновременном применении с итраконазолом. Таких пациентов следует тщательно обследовать в отношении симптомов увеличения или пролонгации фармакологического эффекта итраконазола и при необходимости снижать дозу итраконазола. Рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Таблица 1. Примеры лекарственных средств, концентрация которых увеличивается при одновременном применении с итраконазолом и рекомендации по применению

<b>Класс лекарственных средств</b>	<b>Противопоказано</b>	<b>Не рекомендовано</b>	<b>Применять с осторожностью</b>
Альфа-блокаторы		Тамсулозин	

Анальгетические	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Альфентанил, бупренорфин (для внутривенного и сублингвального применения), оксикодон
Антиаритмические	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		Дигоксин
Антибактериальные		Рифабутин <sup>а</sup>	
Антикоагулянты и антитромбоцитарные		Ривароксабан	Кумарины, цилостазол, дабигатран
Противосудорожные		Карбамазепин <sup>а</sup>	
Противодиабетические			Репаглинид, саксаглиптин
Антигельминтные и противопротозойные	Галофантрин		Празиквантел
Антигистаминные	Астемизол, мизоластин, терфенадин		Эбастин
Против мигрени	Алкалоиды спорыньи, а именно: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин)		Элетриптан
Антинеопластические	Иринотекан	Дасатинин, нилотиниб, трабектедин	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, алкалоиды барвинка

Антипсихотические, анксиолитические и снотворно-седативные	Луразидон, мидазолам (для перорального применения), пимозид, сертиндол, триаололам.		Альпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам (для внутривенного введения), пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон.
Противовирусные			Маравирок, индинавир, ритонавир, саквиновир
Бета-блокаторы			Надолол
Блокаторы кальциевых каналов	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин		Остальные дигидропиридина, в т.ч. верапамил
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	Ивабрадин, ранолазин	Алискирен	
Диуретики	Эплеренон		
Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт	Цизаприд		Апрепитант, домперидон
Иммуносупрессоры		Эверолимус	Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (известный как сиролимус), такролимус, темсиролимус

Средства, регулирующие уровень липидов	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Средства, влияющие на дыхательную систему		Сальметерол	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты.			Ребоксетин
Средства, влияющие на мочевыделительную систему		Варденафил	Фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Другие	Колхицин пациентам с нарушениями функций почек и печени	Колхицин	Алитретиноин (для перорального применения), цинакальцет, мозаваптан, толваптан.

а См. также. «Лекарственные средства, снижающие концентрацию итраконазола в плазме крови».

б См. также. «Лекарственные средства, повышающие концентрацию итраконазола в плазме крови».

*Лекарственные средства, концентрацию которых снижает итраконазол.*

Одновременное применение итраконазола с мелоксикамом снижает концентрацию последнего. Мелоксикам следует назначать с осторожностью при одновременном применении итраконазола и контролировать терапевтическое и побочное действие. Рекомендуется корректировать дозу мелоксикама.

*Дети.*

Исследования по лекарственному взаимодействию проводились только с участием взрослых.

## **Особенности применения**

### *Перекрестная гиперчувствительность.*

Нет данных о перекрестной чувствительности между итраконазолом и другими азоловыми противогрибковыми средствами. Следует быть осторожными при назначении капсул Орунгал пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

### *Воздействие на сердце.*

В исследованиях препарата Орунгал для внутривенного введения с участием здоровых добровольцев наблюдалось транзиторное асимптоматическое уменьшение фракции выброса левого желудочка; оно восстанавливалось перед последующей инфузией. Клиническая значимость данных для пероральных форм не выяснена.

Известно, что итраконазол оказывает отрицательный инотропный эффект, сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанной с применением Орунгала. Среди спонтанных сообщений частота возникновения застойной сердечной недостаточности была выше при общей суточной дозе 400 мг/сут, чем при применении меньшей суточной дозы. Следовательно, риск сердечной недостаточности может увеличиваться в зависимости от общей суточной дозы итраконазола.

Препарат не следует принимать пациентам с застойной сердечной недостаточностью или с наличием в анамнезе, за исключением случаев, когда ожидаемая польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения польза/риск следует учитывать такие факторы, как тяжесть диагноза, режим дозирования и продолжительность лечения (общая суточная доза), а также индивидуальные факторы риска возникновения застойной сердечной недостаточности. Эти факторы риска включают наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражение клапанов; тяжелые заболевания легких, в том числе хроническое обструктивное заболевание легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов следует проинформировать о симптомах застойной сердечной недостаточности, лечение следует проводить с осторожностью и контролировать симптомы застойной сердечной недостаточности. При появлении этих симптомов во время курса лечения применение препарата Орунгал необходимо прекратить.

Блокаторы кальциевых каналов могут иметь отрицательный инотропный эффект, который может усиливать тот же эффект итраконазола. Также итраконазол

может ингибировать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за увеличения риска возникновения застойной сердечной недостаточности (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

### *Воздействие на печень*

При применении капсул Орунгал очень редко сообщалось о тяжелой гепатотоксичности, в т.ч. острую печеночную недостаточность с летальным исходом. В основном, эти случаи наблюдались у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, которые лечились по системным показаниям, имели другие серьезные заболевания и/или принимали другие гепатотоксические препараты. У некоторых пациентов не было очевидных факторов риска заболеваний печени. Некоторые из этих случаев наблюдались в течение первого месяца лечения, включая первую неделю. Поэтому желательно проводить мониторинг функции печени у пациентов, принимающих Орунгал. Пациентов необходимо предупредить о необходимости срочного обращения к врачу в случае появления симптомов гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, утомляемости, болей в животе или потемнения мочи. При наличии этих симптомов необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени.

Данные по применению пероральных форм итраконазола у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Следует с осторожностью использовать это лекарственное средство данной категории пациентов. Рекомендуются тщательный мониторинг состояния пациентов с нарушениями функции печени, принимающих итраконазол. При принятии решения о лечении другими лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4, рекомендуется принимать во внимание удлиненный период полувыведения итраконазола, который наблюдался в клинических исследованиях с участием пациентов с циррозом, которым применяли однократные дозы капсул итраконазола.

Пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, активным заболеванием печени или с проявлениями гепатотоксичности в результате применения других препаратов лечение начинают только при условии, что ожидаемый результат превышает риск поражения печени. В таких случаях необходим мониторинг функций печени.

### *Снижение кислотности желудка.*

При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола из капсул Орунгал ухудшается. Пациентам с пониженной кислотностью желудка,

вызванной болезнью (например ахлоргидрией) или одновременным применением других препаратов (например, для снижения кислотности), рекомендуется принимать капсулы Орунгал с напитками с повышенной кислотностью (например с недietetической цепью) (см. Взаимодействие с другими лекарственными) средствами и другими видами взаимодействий»). Следует вести мониторинг противогрибковой активности и увеличить дозу итраконазола при необходимости (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Клинические данные по применению капсул Орунгал® пациентам пожилого возраста ограничен. Капсулы Орунгал не следует применять пациентам пожилого возраста, если только польза от применения не превышает потенциальный риск.

#### *Нарушение функции печени.*

Доступны ограниченные данные по применению перорального итраконазола пациентам с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов.

#### *Нарушение функции почек.*

Данные по применению итраконазола перорально у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Биодоступность итраконазола при пероральном применении у пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена. Следует соблюдать осторожность при применении препарата этой категории пациентов и рассмотреть вопросы коррекции дозы.

#### *Потеря слуха.*

Сообщалось о случаях временной или стойкой потери слуха у пациентов, принимавших итраконазол. В некоторых случаях потеря слуха происходила на фоне одновременного применения с противопоказанным хинидином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Слух обычно восстанавливается после окончания терапии препаратом Орунгал, однако у некоторых пациентов потеря слуха необратима.

#### *Пациенты с иммунной недостаточностью.*

У некоторых пациентов с иммунной недостаточностью (например, пациенты с нейтропенией, СПИДом или трансплантированными органами) пероральная биодоступность итраконазола из капсул Орунгал может быть снижена.

*Пациенты с системными грибковыми инфекциями, непосредственно угрожающими жизни.*

Из-за фармакокинетических свойств (см. раздел «Фармакокинетика») капсулы Орунгал не рекомендуется применять для первичной терапии неотложных состояний, вызванных системными грибковыми инфекциями.

*Пациенты, больные СПИДом.*

Для пациентов, страдающих СПИДом, лечивших системную грибковую инфекцию, такую как споротрихоз, бластомикоз, гистоплазмоз или криптококкоз (менингеальный или неменингеальный), и у которых существует угроза рецидива, врач должен оценить необходимость поддерживающего лечения.

*Нейропатия.*

При возникновении нейропатии, связанной с применением капсул Орунгал, следует прекратить прием препарата.

*Расстройства углеводного обмена.*

Пациенты с редкими наследственными состояниями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны применять это лекарственное средство.

*Перекрестная резистентность.*

Если при заболевании системным кандидозом есть подозрение на то, что виды грибов *Candida*, вызывающие заболевание, резистентные к флуконазолу, нельзя утверждать, что они будут чувствительны к итраконазолу. Поэтому необходимо выполнить тест на чувствительность перед началом лечения капсулами Орунгал.

*Взаимозаменяемость.*

Не рекомендуется взаимно заменять лекарственные средства Орунгал®, капсулы и Орунгал®, раствор оральный, поскольку при пероральном применении одинаковых доз биодоступность раствора орального выше.

*Потенциал взаимодействия.*

Одновременное применение итраконазола и определенных лекарственных средств может привести к изменению эффективности итраконазола и/или применяемого одновременно с ним лекарственного средства побочных реакций, которые могут угрожать жизни, и/или внезапного летального исхода. Противопоказано, лекарственные средства не рекомендуется или рекомендуется



применять с осторожностью одновременно с итраконазолом, приведенные в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований по влиянию на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось. Следует помнить о возможности возникновения таких побочных реакций, как головокружение, расстройства зрения и потеря слуха (см. «Побочные реакции»), что может привести к негативным последствиям при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

Орунгал не следует назначать беременным, кроме угрожающих жизни состояний, когда потенциальная польза для беременной превышает риск негативного воздействия на плод (см. раздел «Противопоказания»).

В исследованиях на животных итраконазол выявил репродуктивную токсичность.

Данные по применению препарата Орунгал в период беременности ограничены. В постмаркетинговый период сообщалось о случаях аномалий развития, таких как пороки развития скелета, мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также хромосомные аномалии и множественные пороки развития. Причинная связь с капсулами Орунгал не была установлена.

Эпидемиологические данные о влиянии препарата Орунгал на женщин в первом триместре беременности (применяли препарат преимущественно для кратковременного лечения вульвовагинального кандидоза) не выявили увеличенного риска пороков развития по сравнению с такими у женщин, которые не применяли препараты с тератогенным эффектом.

#### *Женщины репродуктивного возраста.*

Женщинам репродуктивного возраста, принимающим капсулы Орунгал, следует применять надежные средства контрацепции в течение всего курса лечения до наступления первой менструации после его завершения.

#### *Период кормления грудью.*

Очень незначительные количества итраконазола выделяются в грудное молоко. Поэтому в период кормления грудью необходимо сопоставить возможный риск для ребенка с ожидаемой пользой от лечения препаратом Орунгал для матери. В сомнительных случаях женщине следует прекратить кормление грудью.

### Способ применения и дозы

Капсулы Орунгал применяют перорально сразу после еды для обеспечения максимальной абсорбции препарата. Капсулы следует глотать целиком.

Таблица 2. Схемы лечения взрослых для каждого показания:

<b>Показания к применению</b>	<b>Доза</b>	<b>Продолжительность</b>	<b>Примечания</b>
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки	1 день	
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней	
Паховой дерматомикоз, дерматофития туловища	100 мг 1 раз в сутки	15 дней	
	200 мг 1 раз в сутки	7 дней	
Дерматофития стоп, дерматофития кистей рук	100 мг 1 раз в сутки	30 дней	
Орофарингеальні кандидози	Орофарингеальные кандидозы 100 мг 1 раз в сутки	15 дней	Следует увеличить дозу до 200 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней пациентам с нейтропенией или СПИДом из-за нарушения абсорбции у этих пациентов.

Онихомикоз (поражение ногтевых пластинок на пальцах ног как с поражением ногтей на руках, так и без него)	200 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
--	----------------------	----------	--

Оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 1–4 недели после окончания лечения инфекций кожи, вульвовагинальных и орофарингеальных кандидозов и через 6–9 месяцев после завершения лечения инфекции ногтевых пластинок. Это связано с тем, что выведение итраконазола из тканей кожи, ногтей и слизистых оболочек происходит медленнее, чем из плазмы крови.

Продолжительность лечения системных грибковых поражений нужно корректировать в зависимости от микологического и клинического ответа на терапию.

Таблица 3. Системные микозы

<b>Показания к применению</b>	<b>Дозировка 1</b>	<b>Примечания</b>
Аспергилез	200 мг 1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки при инвазивном или диссеминированном заболевании
Кандидоз	100–200 мг 1 раз в сутки	Увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки при инвазивном или диссеминированном заболевании
Криптококкоз (без признаков менингита)	200 мг 1 раз в сутки	
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза в сутки	Поддерживающая терапия (см. раздел «Особенности применения»).
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки	
Поддерживающее лечение пациентов со СПИДом	200 мг 1 раз в сутки	См. раздел примечание о нарушении абсорбции ниже.

Профилактика у пациентов с нейтропенией	200 мг 1 раз в сутки	См. раздел примечание о нарушении абсорбции ниже.
---	----------------------	---

1 Продолжительность лечения следует корректировать в зависимости от клинического ответа. Нарушение абсорбции у пациентов со СПИДом и нейтропенией может привести к низкой концентрации итраконазола в крови и снижению эффективности. В таких случаях рекомендуется мониторинг уровня итраконазола в крови и при необходимости увеличение дозы до 200 мг 2 раза в сутки.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Применение Орунгала пациентам пожилого возраста не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Пациенты с нарушениями функций почек.*

Клинические данные применения пероральных форм итраконазола у пациентов с нарушениями функций почек ограничены. Биодоступность препарата при пероральном применении может быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при применении этого лекарственного средства таким пациентам и рассмотреть вопрос о корректировке дозы.

#### *Пациенты с нарушением функций печени.*

Клинические данные применения пероральных форм итраконазола у пациентов с нарушениями функций печени ограничены. Следует соблюдать осторожность при применении этого лекарственного средства таким пациентам (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

### **Дети**

Применение Орунгала детям не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

### **Передозировка**

В целом побочные реакции, о которых сообщалось при передозировке, имели схожий профиль с побочными реакциями, возникающими при приеме

итраконазола (см. раздел «Побочные реакции»).

В случае передозировки следует принять поддерживающие меры. Если это оправдано, то можно назначить активированный уголь. Итраконазол нельзя вывести путём гемодиализа. Специфического антидота нет.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями при применении капсул Орунгал, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и в спонтанных сообщениях, были головная боль, боль в животе и тошнота. Наиболее серьезными побочными реакциями были серьезные аллергические реакции, сердечная недостаточность/ застойная сердечная недостаточность/ отек легких, панкреатит, тяжелая гепатотоксичность (включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом) и тяжелые реакции со стороны кожи. Частота побочных реакций и другие побочные реакции приведены ниже.

О побочных реакциях, приведенных ниже, сообщалось в ходе открытых и двойных слепых клинических испытаний капсул Орунгал с участием 8499 пациентов, получавших итраконазол для лечения дерматомикозов или онихомикозов, и со спонтанных сообщений.

Побочные реакции, перечисленные ниже, сгруппированы по системам органов, внутри каждой группы по системам органов указаны по частоте. Частота определяется как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

### *Инфекции и инвазии:*

нечасто – синусит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

### *Со стороны крови и лимфатической системы:*

редко – лейкопения.

### *Со стороны иммунной системы:*

нечасто – гиперчувствительность\*;

редко – сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

### *Со стороны метаболизма:*

редко – гипертриглицеридемия.

*Со стороны нервной системы:*

часто – головная боль;

редко – парестезия, гипোэстезия, дисгевзия.

*Со стороны органов зрения:*

редко – нарушение зрения (в т.ч. диплопия и помутнение зрения).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

редко – временная или стойкая потеря слуха, шум в ушах.

*Со стороны сердца:*

неизвестно – застойная сердечная недостаточность\*.

*Со стороны дыхательной системы:*

редко – диспное.

*Со стороны пищеварительной системы:*

часто – боль в животе, тошнота;

нечасто – диарея, рвота, запор, диспепсия, метеоризм;

редко – панкреатит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:*

нечасто – нарушение функций печени;

редко – тяжелая гепатотоксичность (в т.ч. несколько случаев тяжелой острой печеночной недостаточности с летальным исходом)\*, гипербилирубинемия.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

нечасто – крапивница, сыпь, зуд;

редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция, светочувствительность.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

редко – полакиурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

нечасто – расстройства менструального цикла;

неизвестно – эректильная дисфункция.

*Общие нарушения:*

нечасто – отеки.

*Лабораторные исследования:*

редко – повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

\*см. См. раздел «Особенности применения».

*Описание отдельных побочных реакций.*

Ниже приведены побочные реакции, ассоциированные с применением итраконазола, о которых сообщалось в ходе клинических исследований Орунгала, раствора орального и раствора для внутривенного применения, за исключением воспаления в месте инъекции, поскольку эта побочная реакция специфична только для раствора для внутривенного введения.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* гранулоцитопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактикоидные реакции.

*Со стороны метаболизма:* гипергликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

*Со стороны психики:* запутанность сознания.

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

*Со стороны сердца:* сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия.

*Со стороны сосудистой системы:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы:* отек легких, дисфония, кашель.

*Со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечные расстройства.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* печеночная недостаточность, гепатит, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* эритематозная сыпь, гипергидроз.

*Со стороны мышечно-скелетной системы:* миалгия, артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функций почек, недержание мочи.

*Общие расстройства и реакции в месте введения:* генерализованный отек, отек лица, боль в грудной клетке, лихорадка, боль, усталость, озноб.

*Лабораторные исследования:* повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня лактатдегидрогеназы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов, отклонение в результатах анализа мочи.

*Дети.*

Безопасность применения капсул Орунгал® исследовалась с участием 165 педиатрических пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, участвовавших в 14 клинических исследованиях (4 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования; 9 открытых исследований; 1 исследование с открытой фазой, за которой следовала двойная сле фаза). Эти пациенты получили по меньшей мере 1 дозу капсул Орунгал для лечения грибковых инфекций, были собраны данные по безопасности.

На основе сводных данных по безопасности, полученным в этих клинических исследованиях, побочными реакциями, о которых часто сообщалось, у детей были: головная боль (3,0%), рвота (3,0%), боль в животе (2,4%), диарея (2,4%), нарушение функций печени (1,2%), артериальная гипотензия (1,2%), тошнота (1,2%) и крапивница (1,2%). В целом профиль побочных реакций схож с таковым у взрослых, однако частота их возникновения выше у детей.

### **Срок годности**

3 года.



**Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре выше 30 °С.

**Упаковка**

По 5 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Янссен-Силаг С.п.А./Janssen Cilag S.p.A.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Виа С.Янссен, 04100 Борго Сан-Мишель, Латина, Италия/Via C. Janssen, 04100 Borgo S. Michele, Latina, Italy.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).