

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОРУНГАЛ®

(ORUNGAL®)

Склад:

діюча речовина: itraconazole;

1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: сахароза, гіпромелоза та макрогол 20 000;

оболонка капсули: титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), еритрозин (Е 127), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, що складаються з прозорого корпусу рожевого кольору і непрозорої синьої кришечки. Вміст капсул – гранули кремового або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Похідні тріазолу. Ітраконазол. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – похідна тріазолу, що має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибків. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани грибка, пригнічення його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Стосовно ітраконазолу граничні значення були встановлені лише для *Candida spp.* У разі поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI: чутливі $\leq 0,125$; чутливі дозо-залежні 0,25–0,5 та резистентні ≥ 1 мкг/мл. Граничні значення не були встановлені для міцеліальних грибів.

Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Це, зокрема: дерматофіти

(*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida* spp., включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp.; *Histoplasma* spp., включаючи *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffe* та інші різновиди дріжджів та грибків.

Candida krusei, *Candida glabrata* та *Candida tropicalis* загалом є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибків, які не пригнічуються ітраконазолом, є зигоміцети (*Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. та *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans* та *Scopulariopsis* spp.

Резистентність до азолів розвивається повільно та зазвичай є результатом кількох генетичних мутацій. Описані механізми включають надмірну експресію ERG11, який кодує 14 α -деметилазу (фермент-мішень), точкові мутації у ERG11, що призводять до зниження афінності 14 α -деметилази до ітраконазолу та/або надмірної експресії переносника, що в результаті підвищує відтік ітраконазолу з грибкових клітин (а саме видалення ітраконазолу з його мішені). Перехресна резистентність серед лікарських засобів представників класу азолів спостерігалася у межах різновиду *Candida*, однак резистентність до одного з представників класу не обов'язково означає наявність резистентності до інших азолів. Повідомлялося про резистентні до ітраконазолу штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

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

Абсорбція.

Ітраконазол швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальна плазматична концентрація незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягається впродовж 2–5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при прийомі препарату відразу після вживання висококалорійної їжі.

Абсорбція ітраконазолу в капсулах знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунку, пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи), або у пацієнтів з ахлоргідрією, спричиненою певними хворобами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Абсорбція ітраконазолу натще у таких пацієнтів збільшується, якщо капсули Орунгал® застосовують з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад недієтичною колою). При застосуванні разової дози 200 мг лікарського засобу Орунгал® натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H₂-рецепторів, абсорбція ітраконазолу була зіставною з такою після застосування капсул Орунгал® окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування у лікарській формі капсул є нижчою, ніж після застосування розчину орального у тій самій дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Розподіл.

Більша частина ітраконазолу зв'язується з білками плазми (99,8 %), альбумін є головним зв'язуючим компонентом (99,6 % для гідроксиметаболіту). Також він має високу афінність до жирів. Лише 0,2 % ітраконазолу в крові залишається у вигляді незв'язаної речовини. Уявний об'єм розподілу ітраконазолу досить значний (> 700 л), з чого можна припустити його широкий розподіл у тканинах: концентрації у легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та м'язах були у 2–3 рази вищі за концентрації у плазмі. Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищувало таке у плазмі крові. Концентрація у спинно-мозковій рідині значно нижча, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинномозковій рідині.

Біотрансформація.

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів. Згідно з дослідженнями *in vitro*, CYP3A4 – головний фермент, залучений до процесу метаболізму ітраконазолу. Головним метаболітом є гідроксіітраконазол, який має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідроксіітраконазолу в плазмі приблизно у 2 рази вищі, ніж концентрації ітраконазолу.

Виведення.

Приблизно 35 % ітраконазолу екскретується у вигляді неактивних метаболітів із сечею та близько 54 % – з калом впродовж 1 тижня після застосування дози орального розчину. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідроксіітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % дози. Виведення незміненої речовини з калом варіюється від 3 до 18 %.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням одноразової дози 100 мг ітраконазолу (1 капсула 100 мг) було проведено за участю 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлено статистично важливе зменшення середнього значення C_{max} (47 %) та збільшення у 2 рази періоду напіввиведення ітраконазолу (37±17 проти 16±5 годин) у пацієнтів з цирозом порівняно зі здоровими добровольцями. Хоча загальні концентрації ітраконазолу, на основі AUC, були зіставними в обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам з цирозом.

Ниркова недостатність.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу пацієнтами з порушеннями функцій нирок обмежені. Фармакокінетичне дослідження із застосуванням разової дози 200 мг ітраконазолу (4 капсули по 50 мг) було проведено за участю 3 груп пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія: n=7, гемодіаліз: n=7, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: n=5). У пацієнтів з уремією із середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо нижчою порівняно з параметрами у здорових добровольців. Дане дослідження не продемонструвало будь-якого важливого впливу гемодіалізу або тривалого амбулаторного перитонеального діалізу на фармакокінетику ітраконазолу ($T_{\max}$, $C_{\max}$, AUC_{0-8h}). Плазмові концентрації в часових профілях показали суттєву міжсуб'єктну варіабельність у всіх 3 групах.

Після одноразового внутрішньовенного введення середні значення кінцевого періоду напіввиведення у пацієнтів з легкими (CrCl 50–79 мл/хв), помірними (CrCl 20–49 мл/хв) та тяжкими (CrCl $\leq$ 20 мл/хв) порушеннями функцій нирок були подібними до таких у здорових добровольців (діапазон значень 42–49 годин проти 48 годин у пацієнтів із порушеннями функцій нирок та здорових добровольців відповідно). Загальні концентрації ітраконазолу на основі AUC були знижені у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок (на 30 % та 40 % відповідно) порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу пацієнтам із порушеннями функцій нирок. Діаліз не має впливу на напіввиведення або кліренс ітраконазолу або гідроксіітраконазолу.

Діти.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження за участю дітей та підлітків віком від 5 місяців до 17 років проводилися з застосуванням капсул ітраконазолу, розчину орального та розчину для внутрішньовенного введення. Індивідуальні дози із застосуванням капсул та розчину орального варіювали від 1,5 до 12,5 мг/кг/добу, режим дозування – 1 або 2 рази на добу. Внутрішньовенно вводили одноразову дозу 2,5 мг/кг у вигляді інфузії або 2,5 мг/кг у вигляді інфузій 1 або 2 рази на добу. Не було виявлено значної залежності AUC ітраконазолу і загального кліренсу від віку пацієнта, проте був помічений слабкий зв'язок між віком пацієнта, об'ємом розподілу, $C_{\max}$ та кінцевим виведенням ітраконазолу. Уявний кліренс та об'єм розподілу залежали від маси тіла пацієнта.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;
- висівкоподібний лишай;
- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), наприклад дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;
- орофарингеальний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;
- гістоплазмоз;

- системні мікози (у випадках, коли протигрибкова терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами, що може бути зумовлено наявною патологією, нечутливістю патогена або токсичністю препарату);
- аспергільоз та кандидоз;
- криптококоз (у т.ч. криптококовий менінгіт): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;
- підтримувальна терапія у пацієнтів зі СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Орунгал® також призначають для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Протипоказання.

Капсули Орунгал® протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Протипоказано одночасне застосування Орунгалу® та субстратів CYP3A4. Одночасне застосування може спричинити підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до посилення або пролонгації терапевтичних та побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, зокрема до тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком. Дані лікарські засоби перелічені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Протипоказано застосування капсул Орунгал® пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрожують життю (див. розділ «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати капсули Орунгал® під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю вагітної (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування капсулами Орунгал®, а також до кінця менструального циклу після закінчення лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом CYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність CYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 та

Р-глікопротеїну. При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами слід також керуватися інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів щодо інформації про шляхи метаболізму та можливу необхідність корекції доз.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові

Лікарські засоби, які знижують кислотність шлунку (препарати, які нейтралізують кислоту, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи), впливають на абсорбцію ітраконазолу з капсул. Слід бути обережними при одночасному застосуванні нижчезазначених лікарських засобів та капсул ітраконазолу:

- при одночасному застосуванні ітраконазолу та лікарських засобів, що знижують кислотність, капсули Орунгал® слід застосовувати з напоями з підвищеною кислотністю, такими як недієтична кола;
- лікарські засоби, що нейтралізують кислоту (наприклад алюмінію гідроксид), слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після застосування капсул Орунгал®;
- слід контролювати рівень протигрибкової активності та в разі необхідності збільшувати дозу ітраконазолу.

Одночасне застосування ітраконазолу з потужними індукторами ферменту CYP3A4 призводить до зниження біодоступності ітраконазолу та гідроксіітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також див. підрозділ «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенobarбітал, фенітоїн;
- протівірусні: ефавіренц, невірапін.

Одночасне застосування потужних індукторів ферменту CYP3A4 з ітраконазолом не рекомендоване. Не слід розпочинати застосування вищезазначених ліків за 2 тижні до, протягом та впродовж 2 тижнів після лікування ітраконазолом, за винятком тих випадків, коли можлива користь значно переважає потенційний ризик. Слід ретельно контролювати рівень протигрибкової активності та збільшити у разі необхідності дозу ітраконазолу.

Лікарські засоби, які збільшують концентрацію ітраконазолу у плазмі крові

Потужні інгібітори ферменту CYP3A4 можуть збільшити біодоступність ітраконазолу. Наприклад:

- антибактеріальні: ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин;
- протівірусні: дарунавір, потенційований ритонавіром, фосампренавір, потенційований ритонавіром, індинавір, ритонавір (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»).

Ці препарати слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати стосовно розвитку симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшити дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол

Ітраконазол та його основний метаболіт гідроксіітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків Р-глікопротеїном, що може призвести до збільшення концентрації цих ліків та/або їх метаболітів у плазмі крові. Таке підвищення плазматичних концентрацій може призвести до посилення або подовження терапевтичного ефекту та виникнення побічних реакцій. Протипоказано одночасне призначення ітраконазолу та ліків, що метаболізуються CYP3A4 та подовжують інтервал QT, оскільки це може призвести до виникнення шлуночкових тахіаритмій, включаючи випадки тріпотіння-мерехтіння шлуночків із летальним наслідком. Після припинення лікування концентрація ітраконазолу знижується до рівня, який майже не виявляється у плазмі крові, впродовж від 7 до 14 днів, залежно від дози та тривалості лікування. Пацієнтам із цирозом печінки або пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відмінити препарат слід поступово. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол.

Супутні лікарські засоби згруповано у такі категорії:

Протипоказано: ні в якому разі не застосовувати одночасно або раніше ніж через 2 тижні після закінчення лікування ітраконазолом.

Не рекомендовано: застосування цих лікарських засобів одночасно та впродовж 2 тижнів після припинення лікування ітраконазолом слід уникати, окрім випадків, коли користь від лікування переважає можливий ризик виникнення побічних реакцій. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, то таких пацієнтів слід ретельно обстежувати на появу ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати рівень концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

Застосовувати з обережністю: ретельний моніторинг рекомендовано у випадку одночасного застосування з ітраконазолом. Таких пацієнтів слід ретельно обстежувати щодо симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Таблиця 1

Приклади лікарських засобів, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом та рекомендації щодо застосування

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
Альфа-блокатори		Гамсулозин	
Анальгетичні	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
Антиаритмічні	Дизопірамід, дофетилід, дронедарон, хінідин		Дигоксин
Антибактеріальні		Рифабутин ^a	
Антикоагулянти та антитромбоцитарні		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
Протисудомні		Карбамазепін ^a	
Протидіабетичні			Репаглінід, саксагліптин
Антигельмінтні та протипротозойні	Галофантрин		Празиквантел
Антигістамінні	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
Проти мігрені	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
Антинеопластичні	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексат, алкалоїди барвінку
Антипсихотичні, анксиолітичні та снодійно-седативні	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, триаололам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), пероспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
Противірусні			Маравірок, індинавір ^b , ритонавір ^b , саквінавір
Бета-блокатори			Надолол
Блокатори кальцієвих каналів	Бепридил, фелодипін, лерканідипін, нісолдипін		Інші дигідропіридини, у т.ч. верапаміл
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	Івабрадин, ранолазин	Аліскірен	
Діуретики	Еплеренон		
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	Цизаприд		Апрепітант, домперидон

Імуносупресори		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сиролімус), такролімус, темсиролімус
Засоби, які регулюють рівень ліпідів	Ловастатин, симвастатин		Аторвастатин
Засоби, які впливають на дихальну систему		Сальметерол	
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні та інші антидепресанти			Ребоксетин
Засоби, які впливають на сечовидільну систему		Варденафіл	Фезотеродин, імідафенацин, силденафіл, соліфенацин, тадалафіл, толтеродин
Інші	Колхіцин пацієнтам з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретиноїн (для перорального застосування), цинакальцет, мозаваптан, толваптан

^a Також див. «Лікарські засоби, які знижують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».

^b Також див. «Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ітраконазолу в плазмі крові».

Лікарські засоби, концентрацію яких знижує ітраконазол.

Одночасне застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід призначати з обережністю при одночасному застосуванні ітраконазолу та контролювати терапевтичну і побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна гіперчутливість.

Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні капсул Орунгал® пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.

Вплив на серце.

У дослідженнях препарату Орунгал® для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.

Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням Орунгалу®. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж у разі застосування меншої добової дози. Отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з її наявністю в анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори, як тяжкість діагнозу, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза), а також індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, зокрема хронічне обструктивне захворювання легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про симптоми застійної серцевої недостатності, лікування потрібно проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування препарату Орунгал® необхідно припинити.

Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, який може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

При застосуванні капсул Орунгал® дуже рідко повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, у т.ч. гостру печінкову недостатність з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігалися у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, які лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають Орунгал®. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у разі появи симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у

животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції.

Дані щодо застосування пероральних форм ітраконазолу пацієнтам з печінковою недостатністю обмежені. Слід з обережністю застосовувати цей лікарський засіб даній категорії пацієнтів. Рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушеннями функції печінки, які приймають ітраконазол. При прийнятті рішення про лікування іншими лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, рекомендовано брати до уваги подовжений період напіввиведення ітраконазолу, що спостерігався у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, хворих на цироз, яким застосовували одноразові дози капсул ітраконазолу.

Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності внаслідок застосування інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик ураження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг функцій печінки.

Зниження кислотності шлунку.

При зниженій кислотності шлунку абсорбція ітраконазолу з капсул Орунгал® погіршується. Пацієнтам зі зниженою кислотністю шлунку, спричиненою хворобою (наприклад ахлоргідрією) або одночасним застосуванням інших препаратів (наприклад, для зниження кислотності), рекомендовано приймати капсули Орунгал® з напоями з підвищеною кислотністю (наприклад з недієтичною колою) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід вести моніторинг протигрибкової активності та збільшити дозу ітраконазолу за необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дані щодо застосування капсул Орунгал® пацієнтам літнього віку обмежені. Капсули Орунгал® не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування не переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки.

Доступні обмежені дані щодо застосування перорально ітраконазолу пацієнтам з порушенням функції печінки. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів та розглянути питання щодо коригування дози.

Втрата слуху.

Повідомлялося про випадки тимчасової чи стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії препаратом Орунгал®, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є необоротною.

Пацієнти з імунною недостатністю.

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом чи трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу з капсул Орунгал® може бути знижена.

Пацієнти із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю.

Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») капсули Орунгал® не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

Пацієнти, хворі на СНІД.

Для пацієнтів, хворих на СНІД, які лікували системну грибкову інфекцію, таку як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз чи криптококоз (менінгеальний чи неменінгеальний), та у яких існує загроза рецидиву, лікар повинен оцінити необхідність підтримувального лікування.

Нейропатія.

При виникненні нейропатії, пов'язаної із застосуванням капсул Орунгал®, слід припинити прийом препарату.

Розлади вуглеводного обміну.

Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахарозо-ізомальтазною недостатністю не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Перехресна резистентність.

Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів *Candida*, які викликають захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування капсулами Орунгал®.

Взаємозамінність.

Не рекомендується взаємно замінювати лікарські засоби Орунгал®, капсули, та Орунгал®, розчин оральний, оскільки при пероральному застосуванні однакових доз біодоступність розчину орального є вищою.

Потенціал взаємодії.

Одночасне застосування ітраконазолу та певних лікарських засобів може призвести до зміни ефективності ітраконазолу та/або лікарського засобу, що застосовується одночасно з ним, побічних реакцій, що можуть загрожувати життю, та/або раптового летального наслідку. Лікарські засоби, які протипоказано, не рекомендовано або рекомендовано застосовувати з обережністю одночасно з ітраконазолом, наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування препарату Орунгал® у період вагітності обмежені. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки аномалій розвитку, такі як вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із капсулами Орунгал® не був встановлений.

Епідеміологічні дані щодо впливу препарату Орунгал® на жінок у першому триместрі вагітності (застосовували препарат переважно для короткочасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з такими у жінок, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.

Жінки репродуктивного віку.

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

Період годування груддю.

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються у грудне молоко. Тому у період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю від лікування препаратом Орунгал® для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

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

Досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилося. Слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, розлади зору та втрата слуху (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до негативних наслідків під час керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули Орунгал® застосовувати перорально відразу після їди для забезпечення максимальної абсорбції препарату. Капсули слід ковтати цілими.

Таблиця 2

Схеми лікування дорослих для кожного показання:

Показання для застосування	Доза	Тривалість	Примітки
• Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу	1 день	
• Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів	
• Паховий дерматомікоз,	100 мг 1 раз на добу	15 днів	
дерматофітія тулуба	200 мг 1 раз на добу	7 днів	
• Дерматофітія стоп,	100 мг 1 раз на добу	30 днів	
дерматофітія кистей рук			
• Орофарингеальні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів	Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів пацієнтам із нейтропенією або СНІДом через порушення абсорбції препарату в цих пацієнтів.
• Оніхомікози (ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг як з ураженням нігтів на руках, так і без нього)	200 мг 1 раз на добу	3 місяці	Оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 1–4 тижні після закінчення лікування інфекцій шкіри, вульвовагінальних та орофарингеальних кандидозів та через 6–9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок. Це пов'язано з тим, що виведення ітраконазолу з тканин шкіри, нігтів і слизових оболонок відбувається повільніше, ніж із плазми крові.

Тривалість лікування системних грибкових уражень потрібно коригувати залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію.

Таблиця 3

Системні мікози Показання для застосування	Дозування ¹	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100–200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у разі інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	Підтримувальна терапія (див. розділ «Особливості застосування»).
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	

Підтримувальне лікування пацієнтів із СНІДом	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.
Профілактика у пацієнтів з нейтропенією	200 мг 1 раз на добу	Див. примітку щодо порушення абсорбції нижче.

¹ Тривалість лікування слід коригувати залежно від клінічної відповіді. Порушення абсорбції у пацієнтів зі СНІДом та з нейтропенією може призвести до низької концентрації ітраконазолу в крові та зниження ефективності. У таких випадках рекомендується моніторинг рівня ітраконазолу в крові та за необхідності збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

Застосування Орунгалу® пацієнтам літнього віку не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

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

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

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

Діти.

Застосування Орунгалу® дітям не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні капсул Орунгал[®], про які повідомлялося у ході клінічних досліджень та у спонтанних повідомленнях, були головний біль, біль у животі та нудота. Найбільш серйозними побічними реакціями були серйозні алергічні реакції, серцева недостатність/ застійна серцева недостатність/ набряк легенів, панкреатит, тяжка гепатотоксичність (включаючи декілька випадків гострої печінкової недостатності з летальним наслідком) та тяжкі реакції з боку шкіри. Частота побічних реакцій та інші побічні реакції наведені нижче.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомлялося у ході відкритих та подвійних сліпих клінічних випробувань капсул Орунгал[®] з участю 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол для лікування дерматомікозів або оніхомікозів, та зі спонтанних повідомлень.

Побічні реакції, наведені нижче, згруповані за системами органів, всередині кожної групи за системами органів вказані за частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Інфекції та інвазії:

нечасто – синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт.

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – гіперчутливість*;

рідко – сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму:

рідко – гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль;

рідко – парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

З боку органів зору:

рідко – порушення зору (у т.ч. диплопія та помутніння зору).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

рідко – тимчасова чи стійка втрата слуху, шум у вухах.

З боку серця:

невідомо – застійна серцева недостатність*.

З боку дихальної системи:

рідко – диспное.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, нудота;

нечасто – діарея, блювання, запор, диспепсія, метеоризм;

рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – порушення функцій печінки;

рідко – тяжка гепатотоксичність (у т.ч. декілька випадків тяжкої гострої печінкової недостатності з летальним наслідком)*, гіпербілірубінемія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – кропив'янка, висипання, свербіж;

рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

З боку сечовидільної системи:

рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – розлади менструального циклу;

невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні розлади:

нечасто – набряки.

Лабораторні дослідження:

рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

* див. розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій.

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

З боку крові та лімфатичної системи: гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

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

З боку психіки: сплутаність свідомості.

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

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

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: набряк легенів, дисфонія, кашель.

З боку травної системи: шлунково-кишкові розлади.

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

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

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

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

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

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

Діти.

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

На основі зведених даних з безпеки, отриманих у цих клінічних дослідженнях, побічними реакціями, про які часто повідомлялося, у дітей були: головний біль (3,0 %), блювання (3,0 %), біль у животі (2,4 %), діарея (2,4 %), порушення функцій печінки (1,2 %), артеріальна гіпотензія (1,2 %), нудота (1,2 %) та кропив'янка (1,2 %). Загалом профіль побічних реакцій є схожим з таким у дорослих, проте частота їх виникнення є вищою у дітей.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 4 капсули в блістері, по 7 блістерів у картонній коробці або по 5 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Bia C.Янссен, 04100 Борго Сан Мішель, Латіна, Італія/

Via C. Janssen, 04100 Borgo S. Michele, Latina, Italy.