

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

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. Код АТХJ02А С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ітраконазол – похідне триазолу, 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.* Для поверхневих мікотичних інфекцій (CLSI M27-A2, граничні значення не були встановлені за методологією EUCAST). Граничні значення CLSI наступні: 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. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis* і *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 marneffeii* 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.

Механізми, що вже описані, 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 ітраконазол-резистентні штами *Aspergillus fumigatus*.

Фармакокінетика.

Загальні фармакокінетичні характеристики.

Пік концентрації у плазмі крові після перорального застосування ітраконазолу досягається у межах від 2 до 5 годин. Внаслідок нелінійної фармакокінетики ітраконазол акумулюється 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 загалом 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

плазмовий 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. Максимальні плазмові концентрації незміненого лікарського засобу після застосування капсул перорально досягаються впродовж 2-5 годин. Абсолютна біодоступність ітраконазолу становить 55 %. Максимальна біодоступність при застосуванні внутрішньо спостерігається при застосуванні препарату відразу після вживання висококалорійної їжі. Абсорбція капсул ітраконазолу знижена у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунку, пацієнтів, які застосовують препарати – супресори виділення шлункової кислоти (антагоністи H_2 -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 капсул Орунгал® натще з недієтичною колою після застосування ранітидину, антагоніста H_2 -рецепторів, абсорбція ітраконазолу була співставною до такої, що спостерігалася після застосування капсул Орунгал® окремо.

Концентрація ітраконазолу після застосування 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. Концентрації у спинно-мозковій рідині значно нижчі, ніж у плазмі крові, проте була продемонстрована ефективність проти інфекцій, що локалізуються у спинно-мозковій 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 гідрокси-ітраконазол, який має порівнянну з ітраконазолом протигрибкову дію *in vitro*. Концентрації гідрокси-ітраконазолу 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 розчину орального. Виведення ітраконазолу та активного метаболіту гідрокси-ітраконазолу нирками після внутрішньовенного введення становить менш ніж 1 % від 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 капсули 100 мг) було проведено серед 6 здорових та 12 хворих на цироз пацієнтів. Було виявлене 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 проти здорових добровольців. Хоча загальні концентрації ітраконазолу, на основі AUC, були співставними у обох групах.

Немає доступних даних щодо довготривалого застосування ітраконазолу у пацієнтів, хворих на цироз.

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 у 3 групах пацієнтів із порушеннями функцій нирок (уремія: n=7, гемодіаліз: n=7, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз: n=5). У пацієнтів із уремією з середнім значенням кліренсу креатиніну $13 \text{ мл/хв.} \times 1,73 \text{ м}^2$ концентрація на основі AUC була дещо зниженою порівняно з параметрами здорових пацієнтів. 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 проти часових профілів показали суттєву міжсуб'єкту 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 <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 печінки (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 гідрокси-ітраконазолу.

Діти.

Дані щодо застосування перорального ітраконазолу дітям обмежені. Клінічні фармакокінетичні дослідження з 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 з 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, загального кліренсу від віку, проте був помічений слабкий зв'язок між віком, об'ємом розподілу, C_{max} та кінцевим виведенням. Уявний кліренс та об'єм розподілу були залежними від маси тіла.

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 (включно з криптококовим менінгітом): лікування імуноослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;
 - підтримувальна терапія у пацієнтів із СНІДом з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Орунгал® також призначається 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.

Протипоказане 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 та станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, збільшені концентрації цих лікарських засобів можуть призвести до подовження інтервалу QT та вентрикулярних тахіаритмій, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенціальним 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 матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

P-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 кислоти, такі як алюмінію гідроксид, або супресори виділення кислоти, такі як антагоністи H₂-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 гідрокси-ітраконазолу, наслідком чого є значне зменшення ефективності лікування. Дані лікарські засоби включають:

- антибактеріальні: ізоніазид, рифабутин (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), рифампіцин;
- протисудомні: карбамазепін (також у підрозділі «Лікарські засоби, концентрацію яких у плазмі крові збільшує ітраконазол»), фенобарбітал, фенітоїн;
- противірусні: 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 над потенційним ризиком. 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;
- противірусні: ритонавір-підсилений дарунавір, ритонавір-підсилений фосампренавір, 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 ознак чи 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 гідрокси-ітраконазол можуть пригнічувати метаболізм препаратів, які метаболізуються ферментом CYP3A4, та транспортування ліків P-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. Протипоказане 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. У пацієнтів із цирозом печінки або у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори ферменту CYP3A4, відміна препарату має бути поступовою. Особливо це стосується лікарських засобів, на метаболізм яких впливає ітраконазол. Супутні лікарські засоби згруповані у наступні 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 стосовно ознак чи симптомів збільшення або пролонгації фармакологічного ефекту ітраконазолу та у разі необхідності зменшувати дозу ітраконазолу. Рекомендовано контролювати концентрацію ітраконазолу в плазмі крові.

Приклади ліків, концентрація яких збільшується при одночасному застосуванні з ітраконазолом, наведені у таблиці з відповідними рекомендаціями.

Клас лікарських засобів	Протипоказано	Не рекомендовано	Застосовувати з обережністю
<i>Альфа-блокатори</i>		Тамсулозин	
<i>Аналгетичні</i>	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентаніл	Альфентаніл, бупренорфін (для внутрішньовенного та сублінгвального застосування), оксикодон
<i>Антиаритмічні</i>	Дизопірамід, дофетилід, дронедазон, хінідин		Дигоксин
<i>Антибактеріальні</i>		Рифабутин	
<i>Антикоагулянти та антитромбоцитарні</i>		Ривароксабан	Кумарини, цилостазол, дабігатран
<i>Протисудомні</i>		Карбамазепін	
<i>Протидіабетичні</i>			Репаглінід, саксагліптин
<i>Антигельмінтні та протипротозойні</i>	Галофантрин		Празиквантел
<i>Антигістамінні</i>	Астемізол, мізоластин, терфенадин		Ебастин
<i>Проти мігрені</i>	Алкалоїди ріжків, а саме: дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін, метилергометрин (метилергоновін)		Елетриптан
<i>Антинеопластичні</i>	Іринотекан	Дасатиніб, нілотиніб, трабектедин	Бортезоміб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиніб, іксабепілон, лапатиніб, триметрексет, алкалоїди барвінку
<i>Антипсихотичні, ансіолітичні та снодійно-седативні</i>	Луразидон, мідазолам (для перорального застосування), пімозид, сертиндол, тріазолам		Альпразолам, арипіпразол, бротизолам, буспірон, галоперидол, мідазолам (для внутрішньовенного введення), перспірон, кветіапін, рамелтеон, рисперидон
<i>Противірусні</i>			Маравірок, індинавір, ритонавір, саквінавір
<i>Бета-блокатори</i>			Надолол
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	Бепридил, фелодипін, леркандипін, нісодипін		Інші дигідропіридини, включно з верапамілом

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему Діуретики	Івабрадин, ранолазин Еплеренон	Аліскірен	
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	Цизаприд		Апрепітант, домперидон
Імуносупресори		Еверолімус	Будесонід, циклесонід, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднізолон, рапаміцин (відомий як сіролімус), такролімус, темсіролімус
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, солі фенацин, тадалафіл, толтеродин
Інші	Колхіцин у пацієнтів з порушеннями функцій нирок та печінки	Колхіцин	Алітретіноїн (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.

Однотиме застосування ітраконазолу з мелоксикамом знижує концентрацію останнього. Мелоксикам слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з ітраконазолом та контролювати терапевтичну або побічну дію. Рекомендується коригувати дозу мелоксикаму.

Діти.

Дослідження щодо лікарської взаємодії проводилися тільки з участю дорослих добровольців.

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 серед повідомлень з меншою добовою дозою, отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.

Препарат не слід приймати пацієнтам з наявною застійною серцевою недостатністю або у анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як важкість показання, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та 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, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід 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 зустрічалися випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, що 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 випадку прояву ознак або 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. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Зниження кислотності шлунку.

При зниженій кислотності шлунку абсорбція ітраконазолу з капсул Орунгал® погіршується. Пацієнти, які одночасно з Орунгалом® застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД або тим, які приймають H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Орунгал® з напоями типу кола.

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 переважає потенційний ризик.

Порушення функції печінки.

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

Порушення функції нирок.

Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку слід 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 незворотною.

Пацієнти з імунною недостатністю.

У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом чи трансплантованими органами) пероральна біодоступність 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.

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

Нейропатія.

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

Розлади вуглеводного обміну.

Пацієнти з рідкісними спадковими хворобами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахарозо-ізомальтазою 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®.

Потенціал взаємодії

Орунгал® може клінічно значуще взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»). Ітраконазол слід застосовувати не раніше, ніж через два тижні після завершення лікування індукторами СYP3A4 (рифампіцином, рифабутином, фенобарбіталом, фенітоїном, карбамазепіном, екстрактом звіробою (*Hipericum perforatum*)). Застосування ітраконазолу одночасно з цими ліками може призвести до недостатньої терапевтичної концентрації ітраконазолу в плазмі, і, відповідно, до неефективності лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Орунгал® не слід призначати вагітним, окрім випадків системних лейкозів, які загрожують життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «*Протипоказання*»).

У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування препарату Орунгал® під час вагітності обмежені. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку. Ці випадки включали 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 із впливу препарату Орунгал® у першому триместрі вагітності (переважно у пацієнок, які застосовували його для короткочасного лікування вувльовоагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з жінками, 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.

Схеми лікування дорослих для кожного показання наступні:

Показання для застосування	Доза	Тривалість
• Вульвовагінальний кандидоз	200 мг 2 рази на добу	1 день
• Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу	7 днів
• Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба	100 мг 1 раз на добу	15 днів
	200 мг 1 раз на добу	7 днів
• Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук	100 мг 1 раз на добу	30 днів
• Орофарингеальні кандидози	100 мг 1 раз на добу	15 днів
Слід збільшити дозу до 200 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів у пацієнтів 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 повинна коригуватися залежно від мікологічної та клінічної відповіді на терапію:

Системні мікози		
Показання для застосування	Дозування	Примітки
Аспергільоз	200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Кандидоз	100-200 мг 1 раз на добу	Збільшення дози до 200 мг 2 рази на добу у випадку 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 із 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.

Біодоступність препарату при пероральному застосуванні може бути знижена у пацієнтів з нирковою недостатністю, слід розглянути питання про коригування дози (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Ітраконазол переважно метаболізується у печінці. Кінцевий період напіввиведення ітраконазолу у пацієнтів із цирозом печінки дещо подовжений. Біодоступність при пероральному застосуванні у пацієнтів із цирозом дещо зменшена. Слід розглянути питання про коригування дози (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Діти.

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

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування немає.

Якщо трапилось випадкове передозування, слід вжити підтримувальних заходів. Протягом першої години після прийому внутрішньо слід промити шлунок. Якщо це виправдано, можна призначити активоване вугілля. Ітраконазол не можна вивести шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомлялося в ході клінічних випробувань капсул Орунгал® та/або зі спонтанних повідомлень у постмаркетинговому періоді для всіх лікарських форм Орунгал®.

В ході відкритих подвійних сліпих досліджень з участю 8499 пацієнтів, які отримували ітраконазол для лікування дерматомікозів або оніхомікозів, найчастішими побічними реакціями були реакції з боку травної системи, дерматологічного та печінкового походження.

Всередині кожного класу частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності. 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 ($< 1/10\ 000$), невідомо (не може бути встановлено з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

рідко – лейкопенія;

невідомо – нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – гіперчутливість;

невідомо – анафілактичні, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба.

З боку метаболізму:

невідомо – гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль, запаморочення, парестезія;

рідко – гіпоестезія;

невідомо – периферична нейропатія.

З боку органів зору:

рідко – порушення зору;

невідомо – помутніння зору, диплопія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

рідко – тиніт;

невідомо – тимчасова чи стійка втрата слуху.

З боку серця:

невідомо – застійна серцева недостатність.

З боку дихальної системи:

рідко – диспное;

невідомо – набряк легень.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, нудота;

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

рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази;

рідко – збільшення рівня печінкових ферментів;

невідомо – гостра печінкова недостатність, гепатит, гепатотоксичність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – висипання;

нечасто – кропив'янка, алопеція, свербіж;

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

З боку м'язово-скелетної системи:

невідомо – міалгія, артралгія.

З боку сечовидільної системи:

рідко – полакіурія;

невідомо – нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – розлади менструального циклу;

невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні розлади:

нечасто – набряки;

рідко – пірексія.

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.

Via С.Янссен, 04100 Борго Сан Мішель, Латіна, Італія/

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