

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ОРУНГАЛ®
(ORUNGAL®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: ітраконазол;

основні фізико-хімічні властивості: рожево-блакитні капсули з гранулами кремового або майже білого кольору, що містять ітраконазол;

склад: 1 капсула містить ітраконазолу 100 мг;

допоміжні речовини: сахароза, гіпромелоза, макрогол;

оболонка капсули: титану діоксид, натрію індигогінсульфонат, еритрозин желатин.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування.

Код АТС J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ітраконазол – похідне триазолу. Активний щодо інфекцій, спричинених дерматофітами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* та іншими різновидами дріжджів та грибків. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол послаблює синтез ергостеролу, який є важливим компонентом клітинної мембрани гриба, інгібіція його синтезу забезпечує протигрибковий ефект.

Фармакокінетика. Максимальна біологічна доступність ітраконазолу при прийомі внутрішньо спостерігається при застосуванні відразу після прийому висококалорійної їжі. Максимальний рівень в плазмі досягаються через 3 - 4 год. Виведення з плазми двофазне з кінцевим періодом напіввиведення від 1 до 1,5 дня.

При тривалому застосуванні стабільна концентрація досягається за 1 - 2 тижні. Стабільні концентрації ітраконазолу в плазмі через 3 - 4 год після прийому лікарського засобу досягають 0,4 мг/мл (при прийомі 100 мг 1 раз на добу), 1,1 мг/мл (при прийомі 200 мг 1 раз на добу) та 2,0 мг/мл (при прийомі 200 мг 2 рази на добу).

Зв'язування ітраконазолу білками плазми становить 99,8 %.

Накопичення ітраконазолу в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази вище, ніж у плазмі, а його виведення залежить від регенерації епідермісу. Терапевтичні рівні препарату в шкірі після закінчення 4-тижневого курсу лікування зберігаються протягом 2 - 4 тижнів. Концентрації ітраконазолу виявляються в кератині нігтів вже через тиждень після початку лікування, зберігаються щонайменше протягом 6 місяців після завершення 3-місячного курсу терапії. Ітраконазол також міститься у виділеннях сальних залоз шкіри і в меншій кількості – в поті.

Рівень концентрації в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці, м'язах у 2-3 рази перевищує відповідну концентрацію в плазмі.

Терапевтичні рівні в тканинах піхви зберігаються ще протягом 2 днів після припинення 3-денного курсу лікування в дозі 200 мг на добу та упродовж 3 днів після завершення 1-денного курсу лікування в дозі 200 мг двічі на добу.

Ітраконазол значною мірою розщеплюється в печінці з утворенням великої кількості метаболітів.

Одним із таких метаболітів є гідрокси-ітраконазол, який має *in vitro* порівняну з ітраконазолом протигрибкову дію.

Виведення з калом вихідної лікарської речовини становить від 3 до 18 % прийнятої дози.

Виведення вихідної лікарської речовини нирками становить менш ніж 0,03 % дози.

Приблизно 35 % дози виводиться у вигляді метаболітів із сечею протягом 1 тижня.

Показання для застосування. Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками: вульвовагінальний кандидоз; дерматологічні/офтальмологічні грибові захворювання – дерматомікоз, висівкоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз; оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами; системні мікози – системний аспергільоз або кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт); імуноослабленим пацієнтам та всім пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи Орунгал® призначається лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами; гістоплазмоз, споротрихоз, паракокцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози.

Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо. Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули Орунгал® відразу після прийому висококалорійної їжі.

Капсули слід ковтати цілими.

Показання для застосування	Доза		Тривалість		
Вульвовагінальний кандидоз	200 мг двічі на добу або 200 мг 1 раз на добу		1 день 3 дні		
Дерматологічні/офтальмологічні захворювання					
Показання для застосування	Доза		Тривалість		
Висівкоподібний лишай	200 мг 1 раз на добу		7 днів		
Дерматомікози	200 мг 1 раз на добу або		7 днів		
	100 мг 1 раз на добу		15 днів		
При ураженні ділянок зі значним ступенем кератинізації (наприклад, епідермофітія кистей рук та ступень) необхідне лікування дозами 200 мг двічі на добу протягом 7 днів або 100 мг на добу протягом 30 днів.					
Оральні кандидози	100 мг 1 раз на добу		15 днів		
Біодоступність ітраконазолу при застосуванні внутрішньо може бути знижена у деяких пацієнтів із вадами імунної системи, наприклад, у хворих з нейтропенією, хворих на СНІД або з трансплантованими органами. В таких випадках може знадобитися подвоєння дози.					
Грибковий кератит	200 мг 1 раз на добу		21 день		
<p>Онїхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами</p> <p>Онїхомікози: пульс-терапія (див. таблицю нижче).</p> <p>Один курс пульс-терапії складається з приймання двох капсул Орунгал® двічі на добу (по 200 мг 2 рази на добу) протягом 1 тижня. Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на руках рекомендується 2 курси. Для лікування грибкових уражень нігтьових пластинок на пальцях ніг рекомендується три курси пульс-терапії. Перерва між курсами має становити 3 тижні.</p> <p>Клінічні результати будуть проявлятися після завершення лікування в міру відростання нігтів.</p>					
Локалізація Онїхомікозів	Тижні				
	1-й	2-й, 3-й, 4-й	5-й	6-й, 7-й, 8-й	9-й
Ураження нігтьових пластинок на пальцях ніг, як з ураженням на руках, так і без нього	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	3-й курс пульс-терапії
Ураження нігтьових пластинок тільки на руках	1-й курс пульс-терапії	Тижні, протягом яких не приймають ітраконазол	2-й курс пульс-терапії		
<p>Або</p> <p><i>безперервне лікування:</i></p> <p>по 2 капсули на день (200 мг на добу) протягом 3 місяців.</p> <p>Виведення ітраконазолу з тканин шкіри або нігтів відбувається повільніше, ніж з плазми. Таким чином, оптимальні клінічні та мікологічні ефекти досягаються через 2 - 4 тижні після завершення курсу лікування інфекцій шкіри та через 6 - 9 місяців після завершення лікування інфекції нігтьових пластинок.</p>					

Системні мікози			
Показання для застосування	Дозування	Середня тривалість лікування	Примітки
Аспергільоз Кандидоз	200 мг 1 раз на добу 100 - 200 мг 1 раз на добу	2 - 5 місяців від 3 тижнів до 7 місяців	Збільшення дози до 200 мг два рази на добу у випадку інвазивного або дисемінованого захворювання
Криптококоз (без ознак менінгіту)	200 мг 1 раз на добу	від 2 місяців до 1 року	
Криптококовий менінгіт	200 мг 2 рази на добу	від 2 місяців до 1 року	Підтримувальне лікування (див. “Особливості застосування”)
Гістоплазмоз	від 200 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	8 місяців	
Споротрихоз	100 мг 1 раз на добу	3 місяці	
Паракокцидіої-домікоз	100 мг 1 раз на добу	6 місяців	Даних щодо ефективності зазначеного дозового режиму у хворих на СНІД недостатньо
Хромомікоз	100 - 200 мг 1 раз на добу	6 місяців	
Бластомікоз	від 100 мг 1 раз на добу до 200 мг 2 рази на добу	6 місяців	

Побічна дія.

Найбільш розповсюдженими побічними реакціями були реакції з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор. Інші можливі побічні реакції: головний біль, алергічні реакції (свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк), синдром Стівенса-Джонсона, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, застійна серцева недостатність та набряк легень.

Вкрай рідко повідомлялось про наступні побічні ефекти:

Лімфатична система та кров: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Імунна система: сироваткова хвороба, анафілактичні, анафілактоїдні реакції.

Метаболічні розлади: гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Нервова система: периферична нейропатія, парестезія, гіпоестезія, запаморочення.

Органу зору: порушення зору, включно із диплопією, відчуття “пелени” перед очима.

Слух та вестибулярний апарат: шум у вухах.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, діарея, дисгезія.

Гепато-біліарна система: серйозна гепатотоксичність (включаючи поодинокі випадки гострої та фатальної печінкової недостатності), гепатит, оборотне зростання активності печінкових ферментів.

Шкіра та підшкірні тканини: токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, лейкоцитопластичний васкуліт, алопеція, світлочутливість.

Опорно-рухова система та сполучні тканини: міалгія, артралгія.

Нирки та сечовивідні шляхи: полакіурія, нетримання сечі.

Репродуктивна система: розлади менструального циклу, еректильна дисфункція.

Загальні порушення: набряки.

Протипоказання. Капсули Орунгал® протипоказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до препарату або його компонентів.

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.

Особливості застосування. Відомо, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Повідомлялось про випадки
Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням Орунгалу®. Препарат не слід приймати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або з наявністю цього захворювання в анамнезі за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід зважати на такі фактори, як показання, режим дозування та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Фактори ризику включають у себе 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 необхідно поінформувати про ознаки застійної серцевої недостатності. Лікування слід проводити з обережністю. Під час лікування необхідно контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування Орунгалу® необхідно припинити.

При зниженій кислотності шлунка абсорбція ітраконазолу в кишковому тракті 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, чи тим, які застосовують H₂-блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати капсули Орунгал® з напоями типу кола.

При застосуванні Орунгалу® дуже рідко зустрічаються випадки тяжкої гепатотоксичності, включаючи гостру та фатальну печінкову недостатність. Зафіксовані побічні явища спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, або які лікувались за систематичними показаннями та/або приймали гепатотоксичні препарати. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі перших тижнів. 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, абдомінального болю або темного забарвлення сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або тим, які мали випадки печінкової токсичності при застосуванні інших препаратів, лікування рекомендується не розпочинати, крім тих випадків, коли очікуваний результат перевищує ризик розвитку гепатопорушень. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.

Порушення функції печінки: біодоступність препарату при пероральному застосуванні у пацієнтів з цирозом печінки дещо зменшується, тому може знадобитися корекція дози.

Порушення функції нирок: біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку може розглядатись питання щодо коригування дози.

Лікування слід припинити при виникненні невропатії, яка може бути пов'язана із застосуванням капсул Орунгал®.

З огляду на фармакокінетичні особливості препарату, Орунгал® у капсулах не рекомендується для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.

У хворих на СНІД, які лікувались від системних мікозів, таких як споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз або криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт) і які знаходяться у групі ризику розвитку рецидиву, необхідність підтримувального лікування повинна бути розглянута лікарем.

Застосування у дітей: оскільки клінічних даних щодо застосування капсул Орунгал® у дітей недостатньо, рекомендується призначати препарат пацієнтам цієї вікової групи тільки в тому випадку, коли очікувана користь значно переважає потенційний ризик.

Застосування у періоди вагітності та годування груддю.

Дослідження щодо застосування ітраконазолу у вагітних жінок відсутні. З огляду на це Орунгал® у капсулах не слід призначати вагітним за винятком випадків системного мікозу, який загрожує життю, коли потенційна користь перевищує ризик негативного впливу на плід.

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

Дуже незначні кількості ітраконазолу виділяються з грудним молоком, тому в період годування груддю необхідно зіставити можливий ризик для дитини з очікуваною користю для матері. У сумнівних випадках жінці слід припинити годування груддю.

Вплив на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Не спостерігався.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

1. Лікарські засоби, що впливають на метаболізм ітраконазолу.

При одночасному застосуванні з рифампіцином, рифабутином та фенітоїном біодоступність ітраконазолу та гідроксиітраконазолу значно знижується, що призводить до значного зменшення ефективності препарату. Таким чином, одночасне застосування ітраконазолу з цими препаратами, які є потенційними індукторами ферментів, не рекомендується. Дослідження взаємодії ітраконазолу з іншими індукторами ферментів, такими як карбамазепін, фенобарбітал та ізоніазид не проводились, але можуть очікуватись аналогічні взаємодії.

Оскільки ітраконазол розщеплюється переважно ферментом CYP3A4, потенційні інгібітори цього ферменту можуть збільшувати біодоступність ітраконазолу, наприклад, ритонавір, індинавір, кларитроміцин та еритроміцин.

2. Вплив ітраконазолу на метаболізм інших лікарських засобів.

Ітраконазол може пригнічувати метаболізм лікарських засобів, що розщеплюються ферментами типу цитохрому CYP3A4. Результатом цього може бути посилення або пролонгування їх дії, включаючи побічні реакції. Після припинення лікування рівні ітраконазолу в плазмі знижуються поступово, залежно від доз та тривалості лікування (див. розділ «Фармакокінетика»). Це слід брати до уваги при оцінці інгібуєного ефекту ітраконазолу на метаболізм препаратів, що застосовуються одночасно.

Лікарські засоби, які не можна застосовувати під час лікування ітраконазолом. Терфенадин, астемізол, бепридил, мізоластин, цизаприд, триазолам, левацетилметадол, сертиндол, пероральний мідазолам, дофетилід, хінідин, пімозид, нісолдипін, триазолам та оральний мідазолам, препарати, що розщеплюються ферментом CYP3A4 – інгібітори редукази ГМГ-КоА, такі як симвастатин та ловастатин, ергоалкалоїди, такі як дигідроерготамін, ергометрин, ерготамін та метилергометрин.

Блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити негативний інотропний ефект, який може посилювати подібний ефект ітраконазолу; ітраконазол може зменшувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. При одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів необхідно дотримуватись обережності.

Лікарські засоби, при призначенні яких необхідний контроль за рівнем їх концентрації в плазмі, дією та побічними ефектами (при їх сумісному призначенні з ітраконазолом дозу зазначених препаратів, за необхідності, слід зменшувати):

пероральні антикоагулянти;
інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ритонавір, індинавір, саквінавір;
деякі протипухлинні препарати, такі як алкалоїди барвінку рожевого (Vinca), бусульфан, доцетаксел та триметрексат;
блокатори кальцієвих каналів, що розщеплюються ферментом CYP3A4, такі як дигідропіридин та верапаміл;
деякі імуносупресивні засоби: циклоспорин, такролімус, рапаміцин (також відомий як сиролімус);
деякі препарати, що розщеплюються ферментом CYP3A4 – інгібітори редукази ГМГ-КоА, такі як аторвастатин;
деякі глюкокортикостероїди, такі як будесонід, дексаметазон, метилпреднізалон;
дигоксин (через інгібування Р-глікопротеїну);
інші препарати: карбамазепін, атростагін, буспірон, алфентаніл, фентаніл, цилостазол, дизопірамід, елетриптан, галофантрин, алпразолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, метилпреднізолон, ебастин, ребоксетин, репаглінід.
Взаємодія ітраконазолу з зидовудином та флувастатином не виявлена.

Не спостерігалось впливу ітраконазолу на метаболізм етинілестрадіолу та норетистерону.

Вплив на зв'язування білка.

Дослідження *in vitro* підтвердили відсутність взаємодії при зв'язуванні з білками плазми між ітраконазолом та такими препаратами, як іміпрамін, пропранолол, діазепам, циметидин, індометацин, толбутамід, сульфаметазин.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі від 15 до 30 °С. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 4 капсули в блістерній упаковці, по 7 блістерів у картонній пачці або 5 капсул в блістерній упаковці, по 3 блістери в картонній пачці.

Виробник. «Янссен Фармацевтика С.п.А.» Італія.

Адреса. «Янссен-Сілаг С.п.А.» Італія, Віа С.Янссен I-04010 Борго Сан Мішель, Латіна, Італія.