МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013888/01-200618
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Орунгал®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер – П N013888/01

Торговое наименование – Орунгал®

Международное непатентованное наименование (МНН) – итраконазол

Лекарственная форма – капсулы

Состав

Действующее вещество: итраконазол – 100 мг;

Вспомогательные вещества: сахарные сферы – 25-30 меш (состоящие из сахарозы, крахмала кукурузного и воды очищенной)-192,0 мг, гипромеллоза 2910 5 мПа×с – 150,0 мг, макрогол 20000 – 18,0 мг.

Оболочка капсул: желатин – 93,2 мг, краситель титана диоксид (Е171) – 2,8 мг, краситель индигокармин (Е132) – достаточное количество, краситель азорубин (Е122) – достаточное количество.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из прозрачного корпуса розового цвета и непрозрачной крышечки голубого цвета. Содержимое капсул – пеллеты кремового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

Код АТХ J02AC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Орунгал® – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, содержащее итраконазол, производное триазола. Механизм действия итраконазола заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола – основного компонента клеточной мембраны гриба, участвующего в поддержании структурной целостности мембраны. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению

проницаемости мембраны и лизису клетки, что и обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:
Candida spp. (включая *Candida albicans*, *Candida tropicalis, Candida parapsilosis* и *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., включая *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* и *Trichosporon* spp. Итраконазол также показал активность в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. и других дрожжевых и грибковых инфекций.

Candida krusei, Candida glabrata и *Candida tropicalis* являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами *Candida*. In vitro род Candida несколько изолированно показывал однозначную резистентность к итраконазолу.
Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomyces* (*Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Scopulariopsis spp.*

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

Фармакокинетика

Максимальная концентрация итраконазола в плазме достигается в течение 2–5 ч после перорального приема. Вследствие нелинейной фармакокинетики, итраконазол накапливается в плазме крови при многократном приеме. Равновесная концентрация итраконазола, как правило, достигается в течение примерно 15 дней, при этом значения максимальной концентрации (C_{max}) итраконазола составляют 0,5 мкг/мл, 1,1 мкг/мл и 2,0 мкг/мл соответственно после перорального введения 100 мг 1 раз в день, 200 мг 1 раз

в день 200 мг 2 раза в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16–28 ч при однократном приеме и 34–42 ч при многократном приеме. Концентрация итраконазола в плазме крови снижается до практически неопределяемого значения в течение 7–14 дней после прекращения терапии в зависимости от назначенной дозы и продолжительности лечения. Общее среднее значение клиренса итраконазола в плазме при внутривенном введении составляет 278 мл/мин. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизации в печени.

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальные концентрации неизмененного итраконазола в плазме достигаются в течение 2–5 ч после перорального приема капсулы. Абсолютная биодоступность итраконазола после перорального приема составляет около 55 %. При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды.

Всасывание итраконазола в капсулах снижено у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, на фоне приема препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке (таких как антагонисты Н2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), или у пациентов с ахлоргидрией на фоне различных заболеваний. Всасывание итраконазола натощак у таких пациентов увеличивается при приеме препарата Орунгал®, капсулы, одновременно с кислыми напитками (такими как недиетическая кола). При приеме препарата Орунгал® капсулы, в дозе 200 мг однократно натощак совместно с недиетической колой после предварительного приема антагониста Н2-гистаминовых рецепторов ранитидина всасывание итраконазола было сопоставимым с всасыванием препарата Орунгал®, капсулы, при приеме только данного препарата.

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

Распределение

Итраконазол на 99,8 % связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (гидроксиитраконазол связывается с альбумином на 99,6 %). Также отмечено сродство к липидам. В несвязанном виде в плазме остается только 0,2 % итраконазола. Кажущийся объем распределения > 700 л, что свидетельствует о его значительном распределении в тканях. Концентрации в легких, почках, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2–3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом

концентрация препарата в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Концентрация в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, тем не менее была продемонстрирована эффективность итраконазола против возбудителей инфекций, присутствующих в цереброспинальной жидкости.

Метаболизм

Как было показано в исследованиях *in vitro*, CYP3A4 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме итраконазола. Итраконазол подвергается активному метаболизму в печени с образованием множества метаболитов. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковой активностью, сопоставимой с итраконазолом. Концентрации гидроксиитраконазола в плазме примерно в 2 раза превышают концентрацию итраконазола.

Экскреция

Итраконазол выводится преимущественно в форме неактивных метаболитов с мочой (35 %) и калом (54 %) в течение одной недели после приема раствора для приема внутрь. Почечная экскреция итраконазола и его активного метаболита гидроксиитраконазола составляет менее 1 % от дозы препарата, введенной внутривенно. На основании результатов изучения фармакокинетики ^{14}C-меченого препарата после перорального приема выведение неизмененного итраконазола с калом варьирует от 3% до 18% принятой дозы.

Поскольку перераспределение итраконазола из тканей, содержащих кератин, является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2–4 недель после прекращения 4-недельного лечения, а концентрация в кератине ногтя, где итраконазол может быть обнаружен уже через 1 неделю после начала лечения, сохраняется по крайней мере в течение шести месяцев после окончания 3-месячного курса лечения.

Особые категории пациентов

Нарушение функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. В ходе исследования фармакокинетики сравнивали фармакокинетические показатели пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев. У пациентов с циррозом печени при однократном приеме 100 мг итраконазола средняя максимальная концентрация итраконазола в плазме

(C_{max}) была значительно ниже (на 47 %), чем у здоровых пациентов. Средний период полувыведения при приеме однократной дозы был увеличен у пациентов с циррозом печени и составлял в этом исследовании 37 ± 17 ч по сравнению с 16 ±5 ч для здоровых добровольцев. Средняя экспозиция итраконазола (площадь под кривой «концентрация – время», AUC) была аналогичной у пациентов с циррозом печени и у здоровых добровольцев. Данные о длительном применении итраконазола у пациентов с циррозом печени отсутствуют (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции почек

Данные о пероральном применении итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограниченны. У пациентов с уремией, у которых средний клиренс креатинина составлял 13 мл/мин × 1,73 $м^2$, системное воздействие итраконазола (AUC) было несколько ниже по сравнению с основной популяцией. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа, проводимого в амбулаторных условиях, на показатели фармакокинетики итраконазола (T_{max}, C_{max} и $AUC_{0–8\ ч}$).

После однократного внутривенного введения препарата конечный период полувыведения итраконазола у пациентов с незначительным (определяется в исследовании как клиренс креатинина 50–79 мл/мин), средним (клиренс креатинина 20–49 мл/мин) или выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 20 мл/мин) сходный с таковым у здоровых людей (диапазон средних значений 42–49 ч по сравнению с 48 ч у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых добровольцев соответственно). Общая экспозиция итраконазола, на основании оценки показателя AUC была снижена у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями функции почек примерно на 30% и 40 % соответственно, по сравнению с пациентами, у которых функция почек не нарушена.

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

Дети

Данные о фармакокинетике итраконазола у пациентов детского возраста ограниченны. Клинические исследования фармакокинетики у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением итраконазола в капсулах, раствора для приема внутрь и раствора для внутривенного введения. Индивидуальные дозы препарата в форме капсул и раствора для приема внутрь варьировали от 1,5 до

12,5 мг/кг/день при приеме один или два раза в день. При приеме препарата в одной и той же суточной дозе двараза в день по сравнению с приемом один раз в день максимальная и минимальная плазменная концентрация была сопоставимой с таковой у взрослых пациентов при приеме итраконазола один раз в день. Не было зарегистрировано существенных возрастных различий показателей AUC итраконазола и его общего клиренса; в редких случаях наблюдалась незначительная взаимосвязь между возрастом пациентов и значениями объема распределения препарата, C_{max} и конечного периода полувыведения. Установленный клиренс итраконазола и его объем распределения зависят от массы тела пациентов.

Показания

- поражение кожи и слизистых оболочек:
  - вульвовагинальный кандидоз;
  - отрубевидный лишай;
  - дерматомикозы;
  - кандидоз слизистой оболочки полости рта;
  - грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными грибами;
- системные микозы:
  - системный аспергиллез и кандидоз,
  - криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы Орунгал® должен назначаться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны.
  - гистоплазмоз,
  - бластомикоз,
  - споротрихоз,
  - паракокцидиоидомикоз,
  - прочие редко встречающиеся системные или тропические микозы;

Противопоказания

- Гиперчувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам.
- Совместное применение итраконазола с препаратами – субстратами изофермента CYP3A4 может увеличивать концентрацию препарата в плазме, усиливать или

пролонгировать терапевтический и нежелательные эффекты, которые могут вызвать потенциально опасную ситуацию. Например, повышение концентрации в плазме некоторых препаратов может вызывать удлинение интервала QT и сердечную тахиаритмию, включая случаи двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, фатальной аритмии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременный прием препаратов – субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), таких как:
  - левацетилметадон, метадон;
  - дизопирамид, дофетилид, дронедарон, хинидин;
  - телитромицин у пациентов с нарушениями функции почек или печени тяжелой степени;
  - тикагрелор;
  - галофантрин;
  - астемизол, мизоластин, терфенадин;
  - алкалоиды спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин (эргоновин), эрготамин, метилэргометрин (метилэргоновин), элетриптан;
  - иринотекан;
  - луразидон, мидазолам для перорального приема, пимозид, сертиндол, триазолам;
  - бепридил, фелодипин, лерканидипин, нисолдипин;
  - ивабрадин, ранолазин;
  - эплеренон;
  - цизаприд, домперидон;
  - ловастатин, симвастатин, аторвастатин;
  - фезотеродин у пациентов с недостаточностью функции почек или печени умеренной или тяжелой степени, солифенацин у пациентов с недостаточностью функции почек тяжелой степени и с недостаточностью функции печени умеренной или тяжелой степени;
  - колхицин у пациентов с нарушениями функции печени или почек.
- Хроническая сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций. См. раздел «Особые указания»).

- Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст до 3 лет.
- Беременность (за исключением случаев, угрожающих жизни, и если ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный вред для плода) и грудное вскармливание.

С осторожностью

- При циррозе печени;
- при тяжелых нарушениях функции печени и почек;
- при гиперчувствительности к другим азолам;
- у пожилых пациентов;
- у детей (см. также раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

В доклинических исследованиях было показано, что итраконазол обладает репродуктивной токсичностью.

Данных об использовании препарата Орунгал® в период беременности недостаточно. В ходе клинического применения препарата после регистрации были отмечены случаи врожденных аномалий. Такие случаи включали нарушения развития зрения, скелета, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, а также хромосомные нарушения и множественные пороки развития. Однако, является ли применение препарата Орунгал® причиной возникновения данных нарушений, достоверно не установлено.

Эпидемиологические данные в отношении воздействия препарата Орунгал® в первый триместр беременности, в основном у пациенток, получавших краткосрочную терапию по поводу вульвовагинальных кандидозов, не выявили повышенного риска развития врожденных аномалий по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся воздействию ни одного из известных тератогенных факторов.

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

Способ применения и дозы

Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать Орунгал® в капсулах сразу после еды.

Капсулы следует глотать целиком.

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки	1 день или 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 15 дней
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раз в сутки или 100 мг 1 раз в сутки	7 дней или 30 дней
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.		
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21 день Длительность лечения может быть скорректирована в зависимости от улучшения клинической картины

Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными и плесневыми грибами

	Дозы и продолжительность лечения
Онихомикозы – пульс-терапия	Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы препарата Орунгал® два раза в сутки (по 200 мг два раза в сутки) в течение одной недели. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса. Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.

Локализация онихомикозов	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Орунгал®			2-й курс	Недели, свободные от приема препарата Орунгал®			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Орунгал®			2-й курс				

Онихомикозы – непрерывное лечение	Доза	Продолжительность лечения
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	По 200 мг в сутки	3 месяца

Выведение препарата Орунгал® из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6-9 месяцев после окончания лечения ногтевых инфекций.

Системные микозы			
Показание	Доза	Средняя продолжительность лечения*	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг два раза в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия – см. раздел «Особые указания»
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	8 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз сутки до 200 мг два раза в сутки	6 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	Данные об эффективности данной дозы для лечения паракокцидиоидо-микоза у больных СПИДом отсутствуют.
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	

* - продолжительность лечения может быть скорректирована в зависимости от эффективности лечения.

Особые группы пациентов

Дети

Данные о применении препарата Орунгал®, капсулы, для лечения детей ограниченны. Применение препарата Орунгал® капсулы, для лечения детей не рекомендуется, за

исключением случаев, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск.

Пожилые пациенты

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

Нарушения функции печени

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограниченны. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограниченны. У некоторых пациентов, страдающих почечной недостаточностью, экспозиция итраконазола может быть снижена. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов, в некоторых случаях может потребоваться изменение дозы лекарственного препарата.

Побочное действие

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

очень часто (≥ 1/10);

часто (≥ 1/100, < 1/10);

нечасто (≥ 1/1000, < 1/100);

редко (≥ 1/10000, < 1/1000);

очень редко (< 1/10000), включая единичные случаи;

частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность препарата Орунгал®, капсулы изучалась в 107 открытых и двойных слепых клинических исследованиях с участием 8499 пациентов. Все 8499 пациентов хотя бы

один раз приняли препарат Орунгал®, капсулы, после чего была проведена оценка безопасности лечения.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто: ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем:

редко: лейкопения;

частота неизвестна: нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль;

редко: гипостезия, парестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

редко: звон в ушах.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: боль в животе, тошнота;

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

редко: дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто: гипербилирубинемия, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки:

нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко: поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: нарушение менструального цикла;

редко: эректильная дисфункция.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

редко: отечный синдром.

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

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции.

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

Нарушения психики: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головокружение, сонливость.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, недостаточность левого желудочка, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритематозная сыпь, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: генерализованные отеки, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, усталость, озноб.

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

Дети

Безопасность препарата Орунгал®, капсулы, оценивалась в 14 клинических исследованиях (4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, 9 открытых исследований и 1 исследование, имевшее открытую фазу с последующей двойной

слепой) с участием 165 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В ходе исследований было отмечено, что наиболее часто встречающимися побочными реакциями были: головная боль (3,0 %), рвота (3,0 %), боль в животе (2,4 %), диарея (2,4 %), нарушение функции печени (1,2 %), тошнота (1,2 %), крапивница (1,2 %), гипотензия (1,2 %). Характер побочных реакций, встречающихся у детей, схож с тем, что наблюдается у взрослых пациентов, тем не менее частота побочных реакций у детей выше.

Побочные действия, зарегистрированные в пострегистрационном периоде (данные получены на основании спонтанных сообщений)

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

Со стороны иммунной системы:

очень редко: сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.

Нарушения метаболизма:

Очень редко: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень редко: тремор.

Со стороны органа зрения:

очень редко: нарушение зрения (включая нечеткое зрение, диплопию).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

очень редко: стойкая или временная потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень редко: хроническая сердечная недостаточность.

Со стороны системы органов дыхания:

часто: одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень редко: панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы:

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

Со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки:

очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, острый генерализованный экзентематозный пустулез, полиморфная эритема,

эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, алопеция, светочувствительность.

Влияние на результаты лабораторных показателей и инструментальных исследований:

очень редко: повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Передозировка

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

Лечение

Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию. Итраконазол не выводится из организма при гемодиализе. Рекомендуется обратиться в токсикологический центр с целью корректировки лечения при передозировке препаратов Орунгал®.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Итраконазол – препарат с высоким потенциалом лекарственных взаимодействий. Ниже описаны различные виды лекарственных взаимодействий и связанные с ними общие рекомендации. Кроме того, представлена таблица с примерами лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с итраконазолом, организованная по группам препаратов для более простого использования. Список примеров не является всеобъемлющим, поэтому при совместном применении каких-либо препаратов с итраконазолом следует изучить инструкции по их применению на предмет информации, связанной с метаболизмом, путями лекарственных взаимодействий, потенциальными рисками и специфическими действиями в отношении совместного применения.

Итраконазол метаболизируется в первую очередь за счет CYP3A4. Другие вещества, использующие данный метаболический путь или изменяющие активность CYP3A4, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. При одновременном применении итраконазола с умеренными или мощными индукторами CYP3A4 может снижаться биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола, так что может быть снижена эффективность. Совместное применение с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4 может повысить биодоступность итраконазола, приводя к более выраженным или длительным фармакологическим эффектам итраконазола.

Всасывание итраконазола снижается у пациентов со сниженной кислотностью желудка. Препараты, снижающие кислотность желудка, нарушают всасывание итраконазола из

капсул. Чтобы противостоять данному эффекту, рекомендуется принимать итраконазол в капсулах с кислотным напитком (например, недиетической колой), если принимаются препараты для снижения кислотности желудка (см. раздел «Особые указания»).

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол являются мощными ингибиторами CYP3A4. Итраконазол является ингибитором лекарственных транспортных молекул Р-гликопротеина и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых CYP3A4, и транспорт препаратов Р-гликопротеином и/или BCRP, в результате чего может возрастать концентрация этих препаратов и/или их активных метаболитов в плазме при одновременном приеме с итраконазолом. Повышение концентраций в плазме может усиливать или пролонгировать как терапевтические, так и нежелательные эффекты этих препаратов. Для некоторых препаратов совместное применение с итраконазолом может привести к снижению концентрации препарата или его активного компонента в плазме. В результате этого эффективность препаратов может быть снижена.

После отмены терапии итраконазолом концентрации в плазме снижаются ниже предела определения в течение 7–14 дней в зависимости от доз и длительности терапии. У пациентов с циррозом печени или лиц, получавших ингибиторы CYP3A4, концентрации в плазме снижаются медленнее. Это особенно важно учитывать при начале терапии препаратами, на метаболизм которых влияет итраконазол.

Применимы следующие общие рекомендации, если в таблице не указано иное:

- «Противопоказано» – ни при каких обстоятельствах нельзя применять препарат одновременно с итраконазолом. Это относится к следующим препаратам:
    - субстраты CYP3A4, у которых может возрастать концентрация в плазме с пролонгацией или усилением терапевтических и/или нежелательных эффектов до возникновения потенциально серьезных ситуаций (см. «Противопоказания»).
- «Не рекомендуется» – рекомендуется избегать применения препарата, за исключением случаев, когда польза превышает потенциальный риск. Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется клиническое наблюдение, дозы итраконазола и/или одновременно принимаемых препаратов следует корректировать по мере необходимости. По возможности рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам:

- умеренные или мощные индукторы CYP3A4: не рекомендуется назначение за 2 недели до и в течение лечения итраконазолом;
- субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, повышение или снижение концентраций которых в плазме может привести к значительному риску: не рекомендуется назначение во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.

- «С осторожностью» – рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении препарата с итраконазолом. При одновременном применении рекомендуется тщательно наблюдать за пациентом и корректировать дозы итракона схзола и/или сопутствующих препаратов по мере необходимости. Если возможно, рекомендуется определять концентрации в плазме. Это относится к следующим препаратам:
  - препараты, снижающие кислотность желудка (только для итраконазола в капсулах);
  - умеренные или мощные ингибиторы CYP3A4;
  - субстраты CYP3A4/P-gp/BCRP, для которых повышение или снижение концентраций в плазме может привести к клинически значимому риску.

Примеры взаимодействующих препаратов представлены в таблице ниже. Препараты, перечисленные в таблице, выбраны на основе данных исследований лекарственных взаимодействий или клинических случаев, а также потенциальных лекарственных взаимодействий на основе механизма действия.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Альфа-блокаторы		
Алфузозин Силодозин Тамсулозин	Алфузозин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Силодозин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Тамсулозин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций[c], связанных с алфузозином/силодозином/ тамсулозином
Анальгетики		
Алфентанил Бупренорфин (в/в и подъязычно) Оксикодон Суфентанил	Алфентанил AUC (↑↑–↑↑↑↑)[a] Бупренорфин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Оксикодон C_{max} ↑, AUC ↑↑ Суфентанил – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на анальгетики[c], может потребоваться снижение дозы алфентанила/ бупренорфина/оксикодона/суфентанила.
Фентанил	Фентанил в/в AUC (↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанил[c]

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
	Фентанил в других формах – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	
Левацетилметадол (левометадил)	Левацитилметадол C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на левацитилметадол: пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия.
Метадон	(R)-метадон C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на метадон: потенциально угрожающее жизни угнетение дыхания, пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия
Противоаритмические средства		
Дигоксин	Дигоксин C_{max} ↑, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигоксин, может потребоваться снижение дозы дигоксина[c]
Дизопирамид	Дизопирамид – повышение концентрации (↑↑)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дизопирамид: серьезные аритмии, включая пируэтную тахикардию.
Дофетилид	Дофетилид C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дофетилид: серьезные желудочковые аритмии, включая пируэтную тахикардию.
Дронедарон	Дронедарон C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дронедарон: пролонгация интервала QT и сердечно-сосудистая смерть.
Хинидин	Хинидин C_{max} ↑, AUC ↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на хинидин: пролонгация интервала QT, пируэтная тахикардия, гипотензия, спутанность сознания и делирий.
Антибиотики		
Бедаквилин	Бедаквилин C_{max} (↔), AUC (↑) в течение 2 недель, один раз в сутки бедаквилина[a]	Не рекомендуется в течение более чем 2 недель в любой момент лечения бедаквилином в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на бедаквилин[c].
Ципрофлоксацин Эритромицин	Итраконазол C_{max} ↑, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Кларитромицин	Кларитромицин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Итраконазол C_{max} ↑, AUC ↑;	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или кларитромицин[c], может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или кларитромицина.
Деламанид Триметрексат	Деламанид – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Триметрексат – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на деламанид/триметрексат, может потребоваться снижение дозы итраконазола[c].

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Изониазид Рифампицин	Изониазид: концентрация итраконазола (↓↓↓)[a, b] Рифампицин: AUC итраконазола ↓↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом, может быть снижена эффективность итраконазола.
Рифабутин	Рифабутин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Итраконазол: C_{max} ↓↓, AUC ↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Возможно снижение эффективности итраконазола и повышение риска появления нежелательных реакций на рифабутин[c].
Телитромицин	У здоровых добровольцев: телитромицин C_{max} ↑, AUC ↑ При тяжелом нарушении функции почек: телитромицин AUC (↑↑)[a] При тяжелом нарушении функции печени: телитромицин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени или почек во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на телитромицин, включая печеночную токсичность, пролонгацию интервала QT и пируэтную тахикардию У других пациентов следует применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на телитромицин, может потребоваться снижение дозы телитромицина[c].
Антикоагулянты и антитромботические средства		
Апиксабан Ривароксабан Ворапаксар	Апиксабан C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Ривароксабан C_{max} (↑), AUC (↑–↑↑)[a] Ворапаксар C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на апиксабан/ривароксабан/ворапаксар[c].
Кумарины (например, варфарин) Цилостазол	Кумарины (например, варфарин) – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Цилостазол C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на кумарины/цилостазол, может потребоваться снижение дозы кумаринов/цилостазола[c]
Дабигатран	Дабигатран C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дабигатран, может потребоваться снижение дозы дабигатрана[c]
Тикагрелор	Тикагрелор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на тикагрелор, например кровотечений.
Противосудорожные средства		
Карбамазепин	Концентрация карбамазепина (↑)[a, b] Концентрация итраконазола (↓↓)[a, b]	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Эффективность итраконазола может быть снижена в связи с повышением риска появления нежелательных реакций на карбамазепин[c]
Фенобарбитал Фенитоин	Фенобарбитал: концентрация итраконазола (↓↓↓)[a, b] Фенитоин: AUC итраконазола ↓↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность итраконазола.
Противодиабетические средства		
Репаглинид Саксаглиптин	Репаглинид C_{max} ↑, AUC ↑ Саксаглиптин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на репаглинид/саксаглиптин, может потребоваться снижение дозы репаглинида/ саксаглиптина[c]
Антигельминтные, противогрибковые и антипротозойные средства		
Артеметер-люмефантрин	Артеметер C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на артеметер-

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Хинин	Люмефантрин C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Хинин C_{max} ↔, AUC ↑	люмефантрин/хинин[c]. Специфические действия описаны в инструкциях по применению.
Галофантрин	Галофантрин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на галофантрин: пролонгация интервала QT и летальные аритмии.
Изавуконазол	Изавуконазол C_{max} (↔), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на изавуконазол: нарушения со стороны печени, реакции гиперчувствительности и эмбриофетотоксичность.
Празиквантел	Празиквантел C_{max} (↑↑), AUC (↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на празиквантел, может потребоваться снижение дозы празиквантела[c].
Антигистаминные средства		
Астемизол	Астемизол C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на астемизол: пролонгация интервала QT, пируэтная тахикардия и другие желудочковые аритмии.
Биластин Эбастин Рупатадин	Биластин C_{max} (↑↑), AUC (↑)[a] Эбастин C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Рупатадин – повышение концентрации (↑↑↑↑)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на биластин/эбастин, рупатадин[c], может потребоваться снижение дозы биластина/эбастина, рупатадина.
Мизоластин	Мизоластин C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на мизоластин: пролонгация интервала QT.
Терфенадин	Терфенадин – повышение концентрации (степень неизвестна)[b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на терфенадин: пролонгация интервала QT, пируэтная тахикардия и другие желудочковые аритмии.
Противомигренозные средства		
Элетриптан	Элетриптан C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элетриптан[c], может потребоваться снижение дозы элетриптана.
Алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин)	Алкалоиды спорыньи – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм.
Противоопухолевые препараты		
Бортезомиб Брентуксимаба Ведотин Бусульфан Эрлотиниб Гефитиниб Иматиниб Иксабепилон Нинтеданиб Панобиностат Понатиниб	Бортезомиб AUC (↑)[a] Брентуксимаба ведотин AUC (↑)[a] Бусульфан C_{max} ↑, AUC ↑ Эрлотиниб C_{max} (↑↑), AUC (↑)[a] Гефитиниб C_{max} ↑, AUC ↑ Иматиниб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Иксабепилон C_{max} (↔), AUC (↑)[a] Нинтеданиб C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты[c], может потребоваться снижение дозы противоопухолевого препарата.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Руксолитиниб Сонидегиб Вандетаниб	Панобиностат C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Понатиниб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Руксолитиниб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Сонидегиб C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Вандетаниб C_{max} ↔, AUC ↑	
Иделалисиб	Иделалисиб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Итраконазол – повышение концентрации в сыворотке (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или иделалисиб[c], может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или иделалисиба.
Акситиниб Бозутиниб Кабазитаксел Кабозантиниб Церитиниб Кобиметиниб Кризотиниб Дабрафениб Дазатиниб Доцетаксел Ибрутиниб Лапатиниб Нилотиниб Олапариб Пазопаниб Сунитиниб Трабектедин Трастузумаб эмтанзин Алкалоиды барвинка	Акситиниб C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Бозутиниб C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a] Кабазитаксел C_{max} (↔), AUC (↔)[a] Кабозантиниб C_{max} (↔), AUC (↑)[a] Церитиниб C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Кобиметиниб C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Кризотиниб C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Дабрафениб AUC (↑)[a] Дазатиниб C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Доцетаксел AUC (↔–↑↑)[a] Ибрутиниб C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] Лапатиниб C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Нилотиниб C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Олапариб C_{max} ↑, AUC ↑↑ Пазопаниб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Сунитиниб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Трабектедин C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Трастузумаб эмтанзин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Алкалоиды барвинка – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на противоопухолевые препараты[c]. Дополнительно: Для кабазитаксела, даже если изменения параметров фармакокинетики не достигали статистической значимости в исследовании лекарственного взаимодействия с низкими дозами кетоконазола, наблюдалась высокая вариативность результатов. Для ибрутиниба специфические действия описаны в инструкции по применению.
Регорафениб	AUC регорафениба (↓↓ по данным для активного компонента)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Может быть снижена эффективность регорафениба.
Иринотекан	Иринотекан и его активный метаболит – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на иринотекан: потенциально угрожающая жизни миелосупрессия и диарея.
Антипсихотики, анксиолитики и снотворные средства		
Алпразолам Арипипразол Бротизолам Буспирон Галоперидол	Алпразолам C_{max} ↔, AUC ↑↑ Арипипразол C_{max} ↑, AUC ↑ Бротизолам C_{max} ↔, AUC ↑↑ Буспирон C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на антипсихотики, анксиолитики или снотворные[c], может потребоваться снижение доз этих препаратов.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Мидазолам (в/в) Пероспирон Кветиапин Рамелтеон Рисперидон Суворексант Зопиклон	Галоперидол C_{max} ↑, AUC ↑ Мидазолам (в/в) – повышение концентрации ↑↑[b] Пероспирон C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Кветиапин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] Рамелтеон C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Рисперидон – повышение концентрации ↑[b] Суворексант C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Зопиклон C_{max} ↑, AUC ↑	
Луразидон	Луразидон C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на луразидон: гипотензия, циркуляторный коллапс, тяжелые экстрапирамидные симптомы, судороги.
Мидазолам (перорально)	Мидазолам (перорально) C_{max} ↑–↑↑, AUC ↑↑–↑↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на мидазолам: угнетение дыхания, остановка сердца, пролонгированная седация и кома.
Пимозид	Пимозид C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на пимозид: аритмии сердца, возможно, связанные с пролонгацией интервала QT и пируэтной тахикардией.
Сертиндол	Сертиндол – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на сертиндол: пролонгация интервала QT и пируэтная тахикардия.
Триазолам	Триазолам C_{max} ↑–↑↑, AUC ↑↑–↑↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на триазолам: судороги, угнетения дыхания, ангиоотек, апноэ и кома.
Противовирусные средства		
Асунапревир (с усилением) Тенофовира дизопроксила фумарат (TDF)	Асунапревир C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a] Тенофовир – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью; специфические действия описаны в инструкции по применению противовирусного препарата.
Боцепревир	Боцепревир C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или боцепревир[c], может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия указаны в инструкции по применению боцепревира.
Кобицистат	Кобицистат – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Даклатасвир Ванипревир	Даклатасвир C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
	Ванипревир C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	даклатасвир/ванипревир[c], может потребоваться снижение дозы даклатасвира/ванипревира.
Дарунавир (с усилением) Фосампренавир (с усилением ритонавиром) Телапревир	Усиленный ритонавиром дарунавир: C_{max} итраконазола (↑↑), AUC (↑↑)[a] Усиленный ритонавиром фосампренавир: C_{max} итраконазола (↑), AUC (↑↑)[a] Телапревир: C_{max} итраконазола (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол, может потребоваться снижение дозы итраконазола.
Элвитегравир (усиленный)	Элвитегравир C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или элвитегравир (усиленный ритонавиром)[c]. Может потребоваться снижение дозы итраконазола; см. инструкцию по применению элвитегравира.
Эфавиренз Невирапин	Эфавиренз: C_{max} итраконазола ↓, AUC ↓ Невирапин: C_{max} итраконазола ↓, AUC ↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до и во время лечения итраконазолом. Эффективность итраконазола может быть снижена.
Индинавир	Концентрация итраконазола ↑[b] Индинавир C_{max} ↔, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или индинавир[c], может потребоваться снижение доз итраконазола и/или индинавира.
Маравирок	Маравирок C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций[c]. Может потребоваться снижение дозы маравирока.
Ритонавир	Итраконазол C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Ритонавир C_{max} (↔), AUC (↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или ритонавир[c]. Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению ритонавира.
Саквинавир	Саквинавир (без усиления) C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Итраконазол (с усиленным саквинавиром) C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или саквинавир[c]. Может потребоваться снижение дозы итраконазола. Специфические действия описаны в инструкции по применению саквинавира.
Симепревир	Симепревир C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.
Бета-блокаторы		
Надолол	Надолол C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на надолол[c]. Может потребоваться снижение дозы надолола.
Блокаторы кальциевых каналов		
Бепридил	Бепридил – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на бепридил, таких как новая аритмия и желудочковая тахикардия по типу пируэтной.
Дилтиазем	Дилтиазем и итраконазол – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на итраконазол и/или дилтиазем[c], может потребоваться снижение дозы итраконазола и/или дилтиазема.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Фелодипин Лерканидипин Нисолдипин	Фелодипин C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Лерканидипин AUC (↑↑↑↑)[a] Нисолдипин C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дигидропиридины: гипотензия и периферический отек.
Другие дигидропиридины Верапамил	Дигидропиридины – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Верапамил – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на дигидропиридины/верапамил[c], может потребоваться снижение доз дигидропиридинов/верапамила.
Различные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		
Алискирен Риоцигулат Силденафил (для лечения легочной гипертензии) Тадалафил (для лечения легочной гипертензии)	Алискирен C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Риоцигулат C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Силденафил/тадалафил – повышение концентрации (степень неизвестна, но эффект может быть более выраженным, чем сообщено для урологических средств)[a, b]	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом[c]. Повышен риск появления нежелательных реакций на сердечно-сосудистый препарат.
Бозентан Гуанфацин	Бозентан C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Гуанфацин C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на бозентан/гуанфацин[c], может потребоваться снижение дозы бозентана/гуанфацина.
Ивабрадин	Ивабрадин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ивабрадин, таких как фибрилляция предсердий, брадикардия, синусовая остановка сердца и блокада сердца.
Ранолазин	Ранолазин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ранолазин, таких как пролонгация интервала QT и почечная недостаточность.
Контрацептивные средства		
Диеногест Улипристал	Диеногест C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Улипристал C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на контрацептивные средства[c]; специфические действия указаны в инструкциях по применению диеногеста/улипристала.
Диуретики		
Эплеренон	Эплеренон C_{max} (↑), AUC (↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на эплеренон, таких как гиперкалиемия и гипотензия.
Желудочно-кишечные средства		
Апрепитант Лоперамид Нетупитант	Апрепитант AUC (↑↑↑)[a] Лоперамид C_{max} ↑↑, AUC ↑↑ Нетупитант C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на апрепитант/лоперамид/нетупитант[c], может потребоваться снижение дозы апрепитанта/лоперамида. Специфические действия для нетупитанта представлены в инструкции.
Цизаприд	Цизаприд – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на цизаприд,

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
		таких как тяжелые сердечно-сосудистые явления, включая пролонгацию интервала QT, серьезные желудочковые аритмии и пируэтную тахикардию.
Домперидон	Домперидон C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на домперидон, таких как тяжелые желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть.
Средства для снижения кислотности желудка	Итраконазол: C_{max} ↓↓, AUC ↓↓	Применять с осторожностью препараты, снижающие кислотность желудка, например такие нейтрализующие кислоту средства, как алюминия гидроксид, или подавляющие выработку кислоты препараты, например антагонисты H_2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы. При одновременном лечении нейтрализующими кислоту средствами, например алюминия гидроксидом, их следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема капсул итраконазола *(см. «Особые указания»).*
Налоксегол	Налоксегол C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на налоксегол, таких как симптомы отмены опиоидов.
Saccharomyces boulardii	*S. boulardii* – снижение колонизации (степень неизвестна)	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Эффективность *S. boulardii* может быть снижена.
Иммуносупрессоры		
Будесонид Циклесонид Циклоспорин Дексаметазон Флутиказон Метилпреднизолон Такролимус Темсиролимус	Будесонид (для ингаляций) C_{max} ↑, AUC ↑↑; будесонид (другие формы) – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Циклесонид (для ингаляций) C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Циклоспорин (в/в) – повышение концентрации ↔ – ↑[b] Циклоспорин (другие формы) – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] Дексаметазон C_{max} ↔ (в/в) ↑ (перорально), AUC ↑↑ (в/в, перорально) Флутиказон (для ингаляций) – повышение концентрации ↑↑[b] Флутиказон (назальная форма) – повышение концентрации (↑)[a, b] Метилпреднизолон (перорально) C_{max} ↑–↑↑, AUC ↑↑ Метилпреднизолон (в/в) AUC ↑↑ Такролимус (в/в) – повышение концентрации ↑[b] Такролимус (перорально) C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на иммуносупрессоры, может потребоваться снижение дозы иммуносупрессора.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
	Темсиролимус (в/в) C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	
Эверолимус Сиролимус (рапамицин)	Эверолимус C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] Сиролимус C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом[c]. Повышен риск появления нежелательных реакций на эверолимус/сиролимус.
Препараты, регулирующие уровни липидов		
Аторвастатин	Аторвастатин C_{max} ↔–↑↑, AUC ↑–↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиза и отклонения лабораторных параметров функции печени.
Ломитапид	Ломитапид C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ломитапид, таких как печеночная токсичность и тяжелая желудочно-кишечная реакция.
Ловастатин Симвастатин	Ловастатин C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Симвастатин C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на ловастатин/симвастатин, таких как миопатия, рабдомиолиза и отклонения лабораторных параметров функции печени.
Нестероидные противовоспалительные средства		
Мелоксикам	Мелоксикам C_{max} ↓↓, AUC ↓	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет снижения эффективности мелоксикама, может потребоваться коррекция дозы мелоксикама.
Респираторные средства		
Салметерол	Салметерол C_{max} (↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на салметерол[c].
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и другие антидепрессанты		
Ребоксетин Венлафаксин	Ребоксетин C_{max} (↔), AUC (↑)[a] Венлафаксин C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ребоксетин/венлафаксин[c], может потребоваться снижение доз ребоксетина/венлафаксина.
Урологические препараты		
Аванафил	Аванафил C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на аванафил, таких как приапизм, нарушения зрения и внезапная потеря слуха.
Дапоксетин	Дапоксетин C_{max} (↑), AUC (↑)[a]	Противопоказан во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дапоксетин, таких как ортостатическая гипотензия и визуальные эффекты.
Дарифенацин Варденафил	Дарифенацин C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑–↑↑↑↑)[a] Варденафил C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на дарифенацин/варденафил[c].
Дутастерид	Дутастерид – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на урологические препараты[c], может потребоваться

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Имидафенацин Оксибутинин Силденафил (эректильная дисфункция) Тадалафил (эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы) Толтеродин Уденафил	Имидафенацин C_{max} ↑, AUC ↑ Оксибутинин – повышение концентрации ↑[b] Силденафил C_{max} (↑↑), AUC (↑↑ – ↑↑↑↑)[a] Тадалафил C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a] Толтеродин C_{max} (↑–↑↑), AUC (↑↑)[a] у лиц со слабым метаболизмом CYP2D6 Уденафил C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	снижение дозы урологического препарата. Специфические действия по дутастериду указаны в инструкции по его применению. Для силденафила и тадалафила *см. также раздел «Особые указания».*
Фезотеродин	Фезотеродин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан пациентам с нарушением функции печени или почек от средней до тяжелой степени тяжести во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фезотеродин, таких как тяжелые антихолинергические эффекты. Применять с осторожностью у других пациентов: наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на фезотеродин[c], может потребоваться снижение дозы фезотеродина.
Солифенацин	Солифенацин C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или с нарушением функции печени от средней тяжести до тяжелой степени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на солифенацин: антихолинергические эффекты и пролонгация интервала QT. Применять с осторожностью у других пациентов, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на солифенацин[c], может потребоваться снижение дозы солифенацина.
Другие препараты и лекарственные средства		
Алитритиноин (перорально) Каберголин Каннабиоиды Цинакалцет	Алитритиноин C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Каберголин C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Каннабиоиды – повышение концентрации, степень неизвестна, но вероятно (↑↑)[a] Цинакалцет C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на алитритиноин/каберголин/каннабиоиды/цинакалцет, может потребоваться снижение доз этих препаратов[c].
Колхицин	Колхицин C_{max} (↑), AUC (↑↑)[a]	Противопоказан пациентам с нарушением функции почек или печени во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на колхицин: снижение сердечного выброса, аритмии сердца, респираторный дистресс и угнетение костного мозга.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
		Не рекомендуется другим пациентам во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на колхицин[c].
Элиглустат	CYP2D6 EMs: C_{max} элиглустата (↑↑), AUC (↑↑)[a] Более выраженное повышение ожидается у лиц со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 IMs/PMs и при одновременном применении ингибитора CYP2D6.	Противопоказан пациентам с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, получающим мощный или умеренный ингибитор CYP2D6, а также пациентам со средним или слабым метаболизмом CYP2D6 во время и в течение 2 недель после терапии итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на элиглустат: пролонгация интервалов PR, QTc и/или QRS, а также сердечные аритмии. Применять с осторожностью у лиц с сильным метаболизмом CYP2D6 EMs, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на элиглустат[c], может потребоваться снижение дозы элиглустата.
Алкалоиды спорыньи	Алкалоиды спорыньи – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Противопоказаны во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на алкалоиды спорыньи, таких как эрготизм *(см. также раздел «Противомигренозные средства»).*
Ивакафтор	Ивакафтор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на ивакафтор[c], может потребоваться снижение дозы ивакафтора.
Лумакафтор/ ивакафтор	Ивакафтор C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Лумакафтор C_{max} (↔), AUC (↔)[a] Итраконазол – снижение концентрации, степень неизвестна, но, вероятно ↓↓↓	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом. Возможно снижение эффективности итраконазола, возрастает риск появления нежелательных реакций на ивакафтор[c].
Антагонисты рецепторов вазопрессина		
Конивaптан Толваптан	Конивaптан C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] Толваптан C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Не рекомендуется во время и 2 недели после лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на конивaптан/толваптан[c].
Мозаваптан	Мозаваптан C_{max} ↑, AUC ↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на мозаваптан[c], может потребоваться снижение дозы мозаваптана.

Примечание
Среднее повышение концентрации:
↑: < 100 % (< 2 раз);
↑↑: 100–400 % (≥ 2 раз и < 5 раз);
↑↑↑: 400–900 % (≥ 5 раз и < 10 раз);
↑↑↑↑: ≥ 10 раз.
Среднее снижение концентрации:
↓: < 40 %;
↓↓: 40–80 %;
↓↓↓: > 80 %.
Отсутствие эффекта: ↔.

Для описания эффекта (средняя колонка) указано название исходного лекарственного вещества, даже если эффект относится к активному компоненту или активному метаболиту пролекарства.

a. Для препаратов со стрелками в скобках оценка основана на механизме лекарственных взаимодействий и информации о клинических лекарственных взаимодействиях с кетоконазолом или другими мощными ингибиторами CYP3A4 и/или ингибиторами Р-гликопротеина или BCRP, а также на данных моделирования, клинических случаев и/или экспериментов in vitro. Для других перечисленных препаратов оценка основана на данных клинических лекарственных взаимодействий препарата с итраконазолом.
b. Параметры фармакокинетики не установлены.
c. Связанные с препаратом нежелательные лекарственные реакции представлены в соответствующей инструкции по применению.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых.

Особые указания

– *Влияние на деятельность сердца:* в исследовании на здоровых добровольцах препарата Орунгал® для внутривенного введения отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна.

Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом препарата Орунгал®. При суточной дозе 400 мг итраконазола наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности; при меньших суточных дозах такой закономерности выявлено не было. Риск возникновения хронической сердечной недостаточности, предположительно, пропорционален суточной дозе. Препарат Орунгал® не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превышает потенциальный риск. При индивидуальной оценке соотношения пользы и риска следует принимать во внимание такие факторы, как серьезность показаний, режим дозирования и индивидуальные факторы риска возникновения сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов, обструктивные болезни легких, почечная недостаточность и другие заболевания, сопровождающиеся отеками). Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах хронической сердечной недостаточности и следить за их появлением во время курса лечения. При появлении подобных признаков прием препарата Орунгал® необходимо прекратить.

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

Блокаторы кальциевых каналов могут обладать отрицательным инотропным эффектом, который может быть аддитивным по отношению к эффекту итраконазола. Кроме того, итраконазол может ингибировать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. Следовательно, следует проявлять осторожность при одновременном применении итраконазола и блокаторов кальциевых каналов из-за повышения риска застойной сердечной недостаточности.

- *Лекарственные взаимодействия:* одновременный прием некоторых лекарственных препаратов с итраконазолом может привести к изменению в эффективности итраконазола и/или одновременно применяемых лекарственных препаратов, возникновению опасных для жизни побочных реакций и/или внезапной смерти. Препараты, которые нельзя принимать одновременно с итраконазолом, не рекомендованные для одновременного применения и/или рекомендованные для одновременного применения с итраконазолом с осторожностью, перечислены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
- *Перекрестная гиперчувствительность:* данные в отношении наличия перекрестной гиперчувствительности между итраконазолом и другими противогрибковыми средствами с азольной структурой (из группы азолов) ограниченны. При наличии гиперчувствительности к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол.

Невропатия: лечение Орунгалом стоит прекратить в случае возникновения невропатии. При системном кандидозе в случае, если предполагается, что штаммы рода Candida резистентны к флуконазолу, невозможно предполагать, что они чувствительны к итраконазолу, следовательно, рекомендуется проверять чувствительность штаммов до терапии итраконазолом.

- *Взаимозаменяемость:* не рекомендуется взаимозаменяемое использование препаратов Орунгал®, капсулы, и Орунгал®, раствор для приема внутрь, ввиду того, что экспозиция итраконазола выше при использовании его в форме раствора для приема внутрь, чем в форме капсул, даже при приеме одинаковых доз итраконазола.
- *Сниженная кислотность желудочного сока*: при сниженной кислотности желудочного сока абсорбция итраконазола из капсул нарушается. Пациентам со сниженной кислотностью желудочного сока вследствие заболевания (например, у пациентов с ахлоргидрией) или вследствие приема лекарственных препаратов (например, лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию) рекомендуется принимать Орунгал® в капсулах одновременно с кислыми напитками

(такими как недиетическая кола). Следует контролировать противогрибковую активность препарата и увеличивать дозу итраконазола при необходимости.

- *Влияние на функцию печени*: в очень редких случаях при применении препарата Орунгал® развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у больных с другими тяжелыми заболеваниями, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. Однако у некоторых пациентов не было сопутствующих заболеваний или очевидных факторов риска в отношении поражения печени. Несколько таких случаев возникли в первый месяц терапии, а некоторые – в первую неделю лечения. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию итраконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи, необходимо немедленно прекратить лечение и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов, заболеванием печени в активной фазе или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует назначать лечение препаратом Орунгал®, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск поражения печени. Рекомендуется проводить наблюдение за уровнем лабораторных параметров функции печени у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени или пациентов, у которых отмечались проявления гепатотоксичности других лекарственных средств. Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.
- *Нарушения функции почек*: данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции почек ограниченны, у некоторых пациентов с недостаточностью функции почек экспозиция итраконазола может быть понижена. Поэтому таким пациентам следует назначать препарат с осторожностью.

Рекомендуется осуществлять контроль концентраций итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата.

- *Пациенты с иммунодефицитом*: биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов. Таким образом, доза должна быть скорректирована в зависимости от клинической картины у этой группы пациентов.

- *Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни:* вследствие фармакокинетических характеристик (см. подраздел «Фармакокинетика») препарата Орунгал® в виде капсул его применение не рекомендуется для начала лечения системных микозов, представляющих угрозу жизни пациентов.

- *Больные СПИДом:* лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих СПИД, у которых существует риск рецидива, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций.

- *Применение в педиатрической практике*: поскольку клинических данных об использовании препарата Орунгал® у детей недостаточно, рекомендуется назначать препарат детям только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск.
- Женщинам детородного возраста, принимающим препарат Орунгал®, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
- Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул препарата Орунгал®.

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

- *Пациенты пожилого возраста:* данные по использованию препарата Орунгал® у пациентов пожилого возраста ограниченны. Рекомендуется назначать препарат только в случае, если возможная польза от лечения превышает потенциальный риск.

В целом рекомендуется при подборе дозы для пациентов пожилого возраста обратить внимание на частоту снижения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии.

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

- *Способность к зачатию: в* исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность итраконазола.
- *Муковисцидоз (кистозный фиброз):* у пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при применении итраконазола в форме раствора для приема внутрь в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться. Равновесные концентрации> 250 нг/мл достигались приблизительно у 50 % пациентов старше 16 лет и не достигались ни у одного пациента младше 16 лет. При отсутствии ответа на терапию препаратом Орунгал®, капсулы следует рассмотреть возможность перехода на альтернативную терапию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния лекарственного средства Орунгал® на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой не проводились. Необходимо принимать во внимание возможность возникновения побочных реакций, таких как головокружение, нарушение зрения и потеря слуха (см. «Побочное действие»). При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

По 4, 5, 6 и 14 капсул в блистер из ПВХ-ПЭ-ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1 блистеру (по 4, 6 или 14 капсул) или 3 блистера (по 5 капсул) или по 2, 3 или 6 блистеров (по 14 капсул) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 15 до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:

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

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Производитель, первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия.

Фактический адрес производства: 04100 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен.

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23.

Специалист по регистрации

ООО «Джонсон & Джонсон» Федорова А.В.