МИНЗДРАВ РОССИИ
П N011706/01-291118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Орунгал®

Регистрационный номер – П N011706/01

Торговое наименование – Орунгал®

Международное непатентованное наименование (МНН) – итраконазол.

Лекарственная форма – раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

Состав на 1 мл

Действующее вещество – итраконазол, 10 мг.

Вспомогательные вещества: гидроксипропилбетадекс 400 мг; хлористоводородная кислота концентрированная 3,76 мкл; пропиленгликоль 100 мкл; натрия гидроксид до pH 1,7-1,9; натрия сахаринат 0,6 мг; сорбитол раствор 70% 190 мкл; ароматизатор Вишневый 1 - 0,25 мг; ароматизатор Вишневый 2 - 0,5 мг; ароматизатор/краситель Карамельный - 0,2 мг; вода очищенная до 1,0 мл.

Описание

Желтый или светло-оранжевый раствор с вишневым запахом.

Фармакотерапевтическая группа:

Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ J02AC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

ОРУНГАЛ® – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, содержащее итраконазол, производное триазола. Итраконазол ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых грибами:

- дерматофитами (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum);*
- дрожжеподобными грибами и дрожжами *(Candida spp., в том числе C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, Cryptococcus neoformans, Malassezia spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp.); Aspergillus spp.; Histoplasma spp., включая H. capsulatum; Paracoccidioides*

brasiliensis; Sporothrix schenckii; Fonsecaea spp.; Cladosporium spp.; Blastomyces dermatitidis; Coccidiodes immitis, Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei и многими другими. *Candida krusei, Candida glabrata* и *Candida tropicalis* являются наименее чувствительными к действию итраконазола видами *Candida*. Основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomycetes* (*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 необязательно означает наличие устойчивости к другим препаратам группы азолов. Сообщалось о штаммах *Aspergillus fumigates,* устойчивых к итраконазолу.

Фармакокинетика

Итраконазол хорошо всасывается при пероральном приеме. Максимальные концентрации в плазме достигаются через 2,5 часа после перорального приема раствора препарата. 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 и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») при многократном приеме в 4 – 7 раз выше, чем при однократном приеме. Максимальная равновесная концентрация итраконазола в плазме (C_{ssmax}) составляет около 2 мкг/мл при назначении 200 мг итраконазола 1 раз в день. Конечный период полувыведения обычно составляет 16 – 28 часов при однократном приеме и 34 – 42 часа 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. Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах в связи с насыщением путей его метаболизации в печени.

Абсорбция

Итраконазол быстро абсорбируется после приема раствора внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови итраконазола достигается в течение 2,5 часов после приема натощак раствора для приема внутрь. Абсолютная биодоступность итраконазола при приеме препарата с пищей – около 55%, при приеме раствора натощак биодоступность итраконазола увеличивается на 30%.

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

Распределение

Большая часть итраконазола в плазме связывается с белками (99,8%), в основном с альбумином (для метаболита итраконазола – гидроксиитраконазола – связывание с белками составляет 99,6%). Отмечено также сродство итраконазола к липидам. Только 0,2% итраконазола в плазме представлено в несвязанном виде. Итраконазол хорошо проникает в ткани: концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в два – три раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме крови, 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

Итраконазол подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием большого числа метаболитов. Как показано в исследованиях *in vitro*, итраконазол метаболизируется главным образом с участием изофермента CYP3A4. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который *in vitro* обладает противогрибковым действием, сравнимым с действием итраконазола. Концентрации данного метаболита в плазме почти в два раза выше, чем соответствующие концентрации итраконазола.

Выведение

Около 35% итраконазола в виде неактивных метаболитов в течение недели экскретируется с мочой и около 54% – с калом. Почечная экскреция исходного вещества и его

активного метаболита составляет менее 1 % дозы, введенной внутривенно. От 3 до 18% дозы исходного вещества выделяется с калом.

Поскольку перераспределение итраконазола из кератиновых тканей является незначительным, выведение итраконазола из этих тканей, связано с регенерацией эпидермиса. В отличие от плазмы крови, концентрация 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 группы пациентов

Нарушение функции печени

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Согласно данным исследования фармакокинетики у пациентов, страдающих циррозом печени, наблюдалось статистически достоверное снижение среднего значения показателя C_{max} (47%) и двукратное увеличение периода полувыведения (37 ± 17 часов по сравнению с 16 ± 5 часов) итраконазола по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее, общее системное воздействие итраконазола, (AUC) было одинаковым у пациентов с циррозом печени и у здоровых испытуемых. Данные о фармакокинетике итраконазола у пациентов с циррозом печени при длительном применении итраконазола отсутствуют.

Нарушение функции почек.

Данные, касающиеся использования итраконазола для приема внутрь для лечения пациентов с нарушениями функции почек ограничены. У пациентов с уремией, у которых средний клиренс креатинина составлял 13 мл/мин х 1,73 $м^2$, системное воздействие итраконазола, рассчитываемое по AUC, было несколько ниже по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Не выявлено значительного влияния гемодиализа или длительного перитонеального диализа на показатели фармакокинетики итраконазола (T_{max}, C_{max} и $AUC_{0-8ч}$).

После однократного внутривенного введения среднее значение конечного периода полувыведения итраконазола у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50-79 мл/мин), средней (клиренс креатинина 20-49 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина <20 мл/мин) был схож с таковым у здоровых добровольцев (диапазон

средних значений 42-49 часов по сравнению с 48 часами у пациентов с нарушениями функции почек и здоровых добровольцев соответственно). Системное воздействие итраконазола, рассчитываемое по AUC, было ниже 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.

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

Дети

Данные о фармакокинетике итраконазола у пациентов детского возраста ограничены. Клинические исследования фармакокинетики у детей и подростков в возрасте от 5 месяцев до 17 лет проводились с применением итраконазола в капсулах, раствором для приема внутрь и раствором для внутривенного введения. Индивидуальные дозы препарата в форме капсул и раствора для перорального приема 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 два раза 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 то время как 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.

Гидроксипропилбетадекс

Биодоступность гидроксипропилбетадекса, применяемого в качестве растворителя итраконазола в растворе для приема внутрь, в среднем ниже на 0,5%, чем при приеме только гидроксипропилбетадекса. Низкая биодоступность гидроксипропилбетадекса не зависит от приема пищи и кратности приема.

Показания к применению

– лечение кандидоза полости рта и/или пищевода у ВИЧ-позитивных больных и пациентов с иммунодефицитом;

– профилактика системных грибковых инфекций у пациентов со злокачественными заболеваниями крови или у пациентов при пересадке костного мозга с высокой вероятностью нейтропении (менее 500 клеток/мкл).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам;
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Одновременный прием препаратов – субстратов изофермента CYP3A4 может увеличивать концентрацию препарата в плазме, усиливать или пролонгировать терапевтические и нежелательные реакции, которые могут вызвать потенциально опасную ситуацию. Например, увеличение концентрации в плазме некоторых препаратов может привести к удлинению интервала QT и желудочковой тахиаритмии, включая пируэтную тахикардию и летальную аритмию (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.

- Клинически выраженная желудочковая дисфункция: застойная сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих или других опасных инфекций. См. раздел «Особые указания»);
- Беременность, за исключением угрожающих жизни случаев, и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

С осторожностью

– при печеночной недостаточности;
– при циррозе печени;
– при хронической почечной недостаточности;
– при острой сердечной недостаточности;
– при гиперчувствительности к другим азолам;
– у детей и пожилых пациентов (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 превосходит возможный вред для плода.

В доклинических исследованиях было показано, что итраконазол проникает через плаценту у крыс.

Данных об использовании раствора 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 раствора 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.

Грудное вскармливание

Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период грудного вскармливания, женщинам, применяющим препарат Орунгал®, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать натощак, желательно отказаться от приема пищи как минимум в течение 1 часа после приема итраконазола. Раствором нужно прополоскать рот в течение 20 секунд и затем проглотить его. После этого не следует полоскать рот водой.

Лечение кандидоза полости рта и/или пищевода:

200 мг (2 мерных чашки) в сутки в один или два приема в течение 1 недели. При отсутствии положительного эффекта через 1 неделю лечение следует продолжать еще одну неделю.

Лечение кандидоза полости рта и/или пищевода, при резистентности к флуконазолу:

100–200 мг (1-2 мерных чашки) 2 раза в сутки на протяжении 2-х недель. При отсутствии положительного эффекта после 2 недель применения препарата лечение продолжают на протяжении еще 2 недель. При отсутствии положительного эффекта суточную дозу 400 мг можно принимать не более 14 дней.

Профилактика грибковых инфекций:

Внутрь, 5 мг/кг массы тела в сутки в два приема. В ходе клинических исследований профилактическое лечение начинали непосредственно перед лечением цитостатиками и обычно за одну неделю до процедуры трансплантации. Прием препарата Орунгал® продолжают до восстановления числа нейтрофилов (не менее 1000 клеток/мкл).

Особые группы пациентов

Дети

Данные, о применении препарата Орунгал®, раствор для приема внутрь, для лечения детей ограничены. Применение препарата Орунгал®, раствор, для лечения детей не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превосходит возможный риск.

Профилактика грибковых инфекций: нет данных об эффективности применения препарата у детей с нейтропенией. Данные по безопасности итраконазола, применяемого в дозе 5 мг/кг массы тела при приеме 2 раза в сутки, ограничены. Побочные эффекты, такие как диарея, боль в животе, повышение температуры тела, рвота, мукозит наблюдались чаще у детей, чем у взрослых. Тем не менее, связь возникновения данных побочных явлений с приемом препарата Орунгал® точно не установлена.

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата Орунгал®, раствор для лечения пациентов пожилого возраста ограничены. Рекомендуется использовать препарат Орунгал® для лечения пациентов данной категории, только если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальные риски. При этом, 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 итраконазола для приема внутрь при лечении пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Следует с осторожностью назначать препарат данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Данные о применении итраконазола для приема внутрь при лечении пациентов с нарушениями функции почек ограничены. 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 реакции 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 не известна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Безопасность препарата Орунгал®, раствор для приема внутрь изучалась в клинических исследованиях с участием 889 пациентов, участвовавших в 6 двойных слепых и 4 открытых клинических исследованиях. Каждый из 889 пациентов хотя бы один раз принял препарат Орунгал®, раствор для приема внутрь, после чего была проведена оценка безопасности лечения.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем:

Нечасто: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Нечасто: гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение;

Нечасто: периферическая нейропатия, парестезия, гиперестезия;

Частота неизвестна: гипестезия.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

Нечасто: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: боль в животе, рвота, тошнота, диарея, дисгевзия, диспепсия;

Нечасто: запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: гипербилирубинемия, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки:

Часто: сыпь;

Нечасто: зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны органов половой системы и молочных желез:

Нечасто: нарушение менструального цикла.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

Часто: гипертермия;

Нечасто: отечный синдром.

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

Инфекционные заболевания: синусит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции.

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

Нарушения психики: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: левожелудочковая недостаточность, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки: эритематозная сыпь, гипергидроз.

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

Нарушения со стороны органов половой системы и молочных желез: эректильная дисфункция.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: генерализованные отеки, отек лица, боль в груди, боль, усталость, озноб.

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

Дети

Безопасность препарата Орунгал®, раствор для приема внутрь оценивалась в пяти открытых клинических исследованиях с участием 250 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. В ходе исследований было отмечено, что наиболее часто встречающимися побочными реакциями были: рвота, гипертермия, диарея, мукозит, сыпь, боль в животе, тошнота, повышение артериального давления, кашель. 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[1]

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

Со стороны иммунной системы:

Очень редко: сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Очень редко: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редко: тремор.

Со стороны органа зрения:

Очень редко: нарушения зрения, включая нечеткое зрение и диплопию.

Со стороны органа слуха и равновесия:

Очень редко: стойкая или временная потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень редко: хроническая сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень редко: одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень редко: панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

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, фотосенсибилизация;

Влияние на лабораторные показатели:

Очень редко: повышение активности креатинфосфокиназы крови

---

[1] данные получены на основании спонтанных сообщений

Передозировка

Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке препаратом Орунгал®, раствор для приема внутрь, 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 удаляется из организма при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Итраконазол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4. Другие лекарственные препараты, которые также метаболизируются с участием данного изофермента или изменяют его активность, могут влиять на фармакокинетику итраконазола. Сходным образом итраконазол может влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые также метаболизируются при участии данного изофермента. Итраконазол относится к сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. При использовании итраконазола совместно с другими лекарственными препаратами рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению для выяснения способа метаболизма препарата и решения вопроса о необходимости изменения его дозы.

Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрацию итраконазола в плазме крови

Совместное применение итраконазола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 может способствовать снижению биодоступности итраконазола и гидроксиитраконазола до такой степени, что будет снижаться эффективность препарата. Примеры включают следующие препараты:

- Антибактериальные средства: изониазид, рифабутин, рифампицин.
- Противосудорожные препараты: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
- Противовирусные препараты: эфавиренз, невирапин.

Таким образом, использование сильных индукторов изофермента CYP3A4 совместно с итраконазолом не рекомендуется. Рекомендуется избегать назначения данных лекарственных средств в течение двух недель до начала использования итраконазола и во время лечения препаратом, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный со снижением эффективности итраконазола. При совместном приеме лекарственных средств рекомендуется контролировать противогрибковую активность итраконазола и увеличивать дозу препарата при возникновении необходимости.

Лекарственные препараты, которые могут вызывать увеличение концентрации итраконазола в плазме крови

Одновременный прием итраконазола и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению биодоступности итраконазола. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4:

- Антибактериальные препараты: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин.
- Противовирусные средства: дарунавир, усиленный ритонавиром, фосампренавир, усиленный ритонавиром, индинавир, ритонавир и телапревир.

Данные лекарственные препараты рекомендуется использовать с осторожностью совместно с итраконазолом. Рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих итраконазол совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффекта итраконазола, при возникновении необходимости возможно снижение дозы итраконазола. По возможности рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови.

Лекарственные средства, концентрация которых в плазме крови может увеличиваться при одновременном приеме с итраконазолом

Итраконазол и его основной метаболит гидроксиитраконазол могут нарушать обмен лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и препятствовать транспортировке препаратов под действием Р-гликопротеина. Это может привести к увеличению плазменной концентрации данных лекарственных препаратов и/или их активных метаболитов при совместном приеме с итраконазолом. Повышение плазменной концентрации в свою очередь может вызвать усиление или пролонгацию как терапевтических, так и нежелательных реакций данных лекарственных средств. Прием совместно с итраконазолом

лекарственных средств, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и способных удлинять интервал QT на электрокардиограмме, может быть противопоказан, так как это может привести к развитию желудочковых тахиаритмий, включая аритмию по типу “пируэт” которая является потенциально опасным для жизни состоянием. После прекращения лечения плазменная концентрация итраконазола снижается до практически неопределимой в течение 7 – 14 дней, в зависимости от дозы препарата и продолжительности лечения. У пациентов с циррозом печени или у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы фермента CYP3A4, снижение концентрации препарата может быть даже более медленным. Это особенно важно во время начала проведения терапии с использованием лекарственных препаратов, на метаболизм которых влияет итраконазол.

В таблице 1 представлены примеры лекарственных препаратов, концентрация которых может увеличиваться под действием итраконазола. Препараты разделены по классам, также даются рекомендации по совместному применению с итраконазолом. Взаимодействующие лекарственные препараты подразделяются на следующие категории:

- «Противопоказаны»: ни при каких обстоятельствах нельзя применять данный лекарственный препарат в комбинации с итраконазолом и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола.
- «Не рекомендуется»: рекомендуется избегать применения данного лекарственного препарата во время лечения и в течение двух недель после прекращения приема итраконазола, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск, связанный с проводимой терапией. Если нельзя избежать использования данной комбинации лекарственных средств, рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации, или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.
- «Использовать с осторожностью»: следует проводить тщательный мониторинг при совместном использовании лекарственного препарата с итраконазолом. При совместном использовании лекарственных средств рекомендуется наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления симптомов и признаков усиления или пролонгации эффектов препаратов или развития побочных эффектов, в случае необходимости лечение можно

прервать или уменьшить дозу лекарственных средств. При наличии возможности рекомендуется контролировать плазменную концентрацию препаратов.

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.

Таблица 1.

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] Фентанил в других формах – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	Не рекомендуется во время и 2 недели после окончания лечения итраконазолом. Повышен риск появления нежелательных реакций на фентанил[c]
Левацетилметадол (левометадил)	Левацетилметадол 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

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
		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].
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 ↑	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

Классы препаратов и препараты	Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)	Клинические комментарии (см. примечания)
	При тяжелом нарушении функции почек: телитромицин AUC (↑↑)[a] При тяжелом нарушении функции печени: телитромицин – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b]	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 Хинин	Артеметер C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)[a] Люмефантрин C_{max} (↑), AUC (↑)[a] Хинин C_{max} ↔, AUC ↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на артеметер-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

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
		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	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]	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)**
Понатиниб Руксолитиниб Сонидегиб Вандетаниб	Нинтеданиб C_{max} (↑), AUC (↑)[a] 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	Алпразолам C_{max} ↔, AUC ↑↑ Арипипразол C_{max} ↑, AUC ↑ Бротизолам C_{max} ↔, AUC ↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на антипсихотики, анксиолитики или снотворные[c],

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
Буспирон Галоперидол Мидазолам (в/в) Пероспирон Кветиапин Рамелтеон Рисперидон Суворексант Зопиклон	Буспирон C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ 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 ↑	может потребоваться снижение доз этих препаратов.
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.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
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] Ванипревир C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на 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.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
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.
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

Классы препаратов и препараты	Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)	Клинические комментарии (см. примечания)
		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, 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.
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	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]	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)**
Метилпреднизолон Такролимус Темсиролимус	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] 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 ↑–↑↑	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на аторвастатин[c], может потребоваться снижение доз аторвастатина.
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, рабдомиолиз 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.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
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 Имидафенацин Оксибутинин Силденафил (эректильная дисфункция) Тадалафил (эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы) Толтеродин Уденафил	Дутастерид – повышение концентрации (степень неизвестна)[a, b] 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]	Применять с осторожностью, наблюдать на предмет появления нежелательных реакций на урологические препараты[c], может потребоваться 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:

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
		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. 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]	Не рекомендуется в течение 2 недель до, во время и в течение 2 недель после лечения итраконазолом.

Классы препаратов и препараты	**Ожидаемый/потенциальный эффект по отношению к уровню препарата (см. сноски)**	**Клинические комментарии (см. примечания)**
	Лумакафтор C_{max} (↔), AUC (↔)[a] Итраконазол – снижение концентрации, степень неизвестна, но, вероятно ↓↓↓	Возможно снижение эффективности итраконазола, возрастает риск появления нежелательных реакций на ивакафтор[c].
Антагонисты рецепторов вазопрессина		
Кониваптан Толваптан	Кониваптан 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 кониваптан/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 P-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.

Препараты, плазменная концентрация которых может снижаться под действием итраконазола

Одновременное применение итраконазола с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикамом может снизить концентрацию мелоксикама в плазме. Рекомендуется с осторожностью назначать мелоксикам одновременно с итраконазолом, а

также тщательно контролировать клиническое состояние пациента и возникновение побочных эффектов. В случае необходимости следует корректировать дозу мелоксикама.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых людей.

Особые указания

Влияние на деятельность сердца

В исследовании лекарственной формы 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 острой сердечной недостаточности, связанных с приемом препарата Орунгал®. При суточной дозе итраконазола 400 мг наблюдалось более частое возникновение сердечной недостаточности, при меньших суточных дозах такой закономерности не было выявлено; риск возникновения острой сердечной недостаточности предположительно пропорционален суточной дозе. Орунгал® не следует принимать пациентам с острой сердечной недостаточностью или с наличием этого симптомокомплекса в анамнезе, за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит 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 острой сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; заболевания легких, такие как обструктивные болезни легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах острой сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, во время лечения необходимо контролировать симптомы и признаки острой сердечной недостаточности. При появлении подобных признаков или симптомов во время курса лечения 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 к итраконазолу и другим азолам ограничены. При наличии резистенции к другим азолам следует с осторожностью назначать итраконазол.

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.

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

У пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом) наблюдалась вариабельность концентрации итраконазола в плазме крови при постоянном приеме раствора в дозе 2,5 мг/кг массы тела два раза в сутки. Как следствие, терапевтическая равновесная концентрация итраконазола в плазме крови может не достигаться.

Применение в педиатрической практике

Поскольку клинических данных об использовании итраконазола в форме раствора для приема внутрь для лечения детей недостаточно, рекомендуется назначать раствор итраконазола детям только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. По отдельным

сообщениям, итраконазол применяется в педиатрической практике для профилактики грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией в дозе 5 мг/кг массы тела при приеме 2 раза в сутки. Побочные эффекты, такие как диарея, боль в животе, повышение температуры тела, рвота, мукозит наблюдались чаще, чем у взрослых. Тем не менее, связь возникновения данных нежелательных явлений с приемом препарата Орунгал® точно не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста

Поскольку клинических данных об использовании раствора итраконазола для приема внутрь пациентами пожилого возраста недостаточно, рекомендуется назначать раствор итраконазола таким больным только в случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск. При выборе дозы препарата для лечения данной категории пациентов рекомендуется учитывать снижение функции печени, почек и сердца, а также наличие сопутствующих заболеваний или прием других лекарственных средств.

Влияние на функцию печени

В очень редких случаях при применении препарата Орунгал® развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, у больных, которым препарат был назначен для лечения системных заболеваний, имеющих другие тяжелые заболевания, также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием. У некоторых пациентов не выявлялись очевидные факторы 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. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени.

Нарушение функции печени

Данные о применении итраконазола для приема внутрь для лечения пациентов с нарушениями функции печени ограничены. Препарат следует назначать с осторожностью данной категории пациентов. Рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов с нарушениями

функции печени при лечении итраконазолом. При совместном назначении других лекарственных препаратов, метаболизируемых ферментом CYP3A4, рекомендуется принимать во внимание тот факт, что в клиническом исследовании однократного перорального приема капсул итраконазола пациентами с циррозом печени наблюдалось увеличение периода полувыведения препарата.

Итраконазол преимущественно метаболизируется в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

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.

Нарушение функции почек

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью полный период полувыведения итраконазола несколько увеличен, рекомендуется контролировать концентрацию итраконазола в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

Применение у пациентов с тяжелой нейтропенией

Принимая во внимание фармакокинетические свойства раствора Орунгал® (см. раздел «Фармакокинетика»), а также повышенный риск быстрого развития системных кандидозов, у пациентов с тяжелой нейтропенией не следует применять раствор Орунгал® в качестве средства начальной терапии.

Перекрестная резистенция

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

Лечение следует прекратить при возникновении ***периферической нейропатии***, которая может быть связана с приемом раствора Орунгал®.

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 была необратима.

Способность к зачатию

Исследования на животных не показали наличия репродуктивной токсичности у итраконазола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Формы выпуска

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

По 150 мл раствора во флакон темного стекла, с навинчивающейся крышкой с механизмом защиты от случайного открывания детьми. 1 флакон в комплекте с мерной чашкой на 10 мл в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

После вскрытия упаковки препарат годен к употреблению в течение 1 месяца.

Не использовать по истечении срока годности.

Указания по применению

Используйте только мерную чашку, которая идет в комплекте с флаконом. Для правильного дозирования убедитесь, что шкала с градуировкой находится наверху, и нанесенная на чашке

стрелка направлена вверх.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель, первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, 2340, Беерсе, Турнхаутсевег, 30.

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

Специалист по регистрации

ООО «Джонсон & Джонсон» Федорова А.В.