# ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
**Орунгамин**

**Регистрационный номер:**
**Торговое название:** Орунгамин
**Международное непатентованное название:** итраконазол
**Лекарственная форма:** капсулы.
**Состав на 1 капсулу:** итраконазола пеллеты 455 мг (*активное вещество:* итраконазол 100 мг, *вспомогательные вещества:* гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза Е-5), бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] (эудрагит Е-100), сахароза (сахар)).
Капсулы твердые желатиновые № 0.
*Состав капсул:* корпус: желатин; крышечка: краситель индигокармин, титана диоксид, желатин.

**Описание**
Капсулы № 0, крышечка - непрозрачная синяя, корпус - прозрачный натурального цвета желатина. Содержимое капсул - сферические микрогранулы от почти белого до кремового цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковое средство.

**Код АТХ:** [J02AC02]

**Фармакологическое действие**
***Фармакодинамика***
Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.
Итраконазол активен в отношении:

- дерматофитов (*Trichophyton spp, Microsporum spp, Epidermophyton floccosum*),
- дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *Candida albicans, Candida parapsilosis*),
- плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp., Penicillium marneffei, Pseudallescheria boydii, Histoplasma spp., Coccidioides immitis, Paracoccidioides braziliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatidis*), *Malassezia spp.*.

Некоторые штаммы могут быть устойчивы к действию итраконазола: *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, Absidia spp., Fusarium spp., Mucor spp., Rhizomucor spp., Rhizopus spp., Scedosporium proliferans, Scopulariopsis spp.*.
Эффективность лечения оценивается через 2-4 нед. после прекращения терапии (при системных микозах), через 6-9 мес. - при онихомикозах (по мере смены ногтей).

***Фармакокинетика***
При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-3,5 часов после приема внутрь и составляет 28,34 нг/мл. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1-2 недель. Итраконазол на

99,8% связывается с белками плазмы. Концентрация итраконазола в крови составляет 60% от концентрации в плазме.
Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость его выведения зависит от регенерации эпидермиса.
В отличие от концентраций в плазме, которые не поддаются обнаружению уже через 7 дней после прекращения терапии, терапевтические концентрации в коже сохраняются в течение 2-4 недель после прекращения 4-х недельного курса лечения. Итраконазол обнаруживается в кератине ногтей уже через одну неделю после начала лечения и сохраняется, по крайней мере, в течение 6 месяцев после завершения 3-х месячного курса терапии. Итраконазол определяется также в кожном сале и в меньшей степени в поту.
Итраконазол хорошо распределяется в тканях, которые подвержены грибковым поражениям. Концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2-3 раза превышали соответствующие концентрации в плазме. Терапевтические концентрации в тканях влагалища сохраняются еще в течение 2 дней после окончания 3-х дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки, и 3-х дней после окончания однодневного курса лечения в дозе 200 мг дважды в сутки.
Итраконазол метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. гидроксиитраконазола. Является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.
Выведение из плазмы - двухфазное: почками в течение 1 нед. (35% в виде метаболитов, 0.03% - в неизмененном виде) и через кишечник (3-18% в неизмененном виде). Период полувыведения - 1-1.5 дня. Не удаляется при проведении диализа.

**Показания к применению**

- поражение кожи и слизистых оболочек:
  - дерматомикозы;
  - вульвовагинальный кандидоз;
  - разноцветный лишай,
  - кандидоз слизистой оболочки полости рта;
  - кератомикоз;
  - глубокие висцеральные кандидозы.
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
- системные микозы:
  - системный аспергиллез и кандидоз;
  - криптококкоз (включая криптококковый менингит): у пациентов с иммунодефицитом и у всех пациентов с криптококкозом центральной нервной системы итраконазол должен назначаться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны;
  - гистоплазмоз;
  - споротрихоз;
  - паракокцидиоидоз;
  - бластомикоз;
  - прочие редко встречающиеся системные микозы.

**Противопоказания**

1. Гиперчувствительность к итраконазолу или вспомогательным веществам.
2. Хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. в анамнезе (за исключением терапии жизнеугрожающих состояний).
3. Одновременный прием следующих лекарственных средств:

- препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, которые могут удлинять QT интервал (астемизол, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол, мизоластин, пимозид, хинидин, сертиндол, терфенадин);
- ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4 (симвастатин, ловастатин);
- пероральный прием триазолама и мидазолама;
- препаратов алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин);
- нисолдипина, элетриптана.

4. Детский возраст до 3-х лет.

5. Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**С осторожностью** – почечная/печеночная недостаточность, периферическая нейропатия, факторы риска хронической сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражение сердечных клапанов, тяжелые заболевания легких, в т.ч. хроническая обструктивная болезнь легких, состояния, сопровождающиеся отечным синдромом), нарушение слуха, одновременный прием блокаторов "медленных" кальциевых каналов, детский и пожилой возраст.

**Беременность и период лактации**
Применение препарата во время беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период лактации, женщинам, применяющим итраконазол, следует прекратить грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы**
Принимать итраконазол внутрь, сразу после еды. Капсулы следует глотать целиком.

| Показание | Доза | Продолжительность |
|---|---|---|
| Вульвовагинальный кандидоз | 200 мг 2 раза в сутки<br>или<br>200 мг 1 раз в сутки | 1 день<br>или<br>3 дня |
| Разноцветный лишай | 200 мг 1 раз в сутки | 7 дней |
| Дерматомикоз гладкой кожи | 200 мг 1 раз в сутки<br>или<br>100 мг 1 раз в сутки | 7 дней<br>или<br>15 дней |
| Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы | 200 мг 2 раза в сутки<br>или<br>100 мг 1 раз в сутки | 7 дней<br>или<br>30 дней |
| Кандидоз слизистой оболочки полости рта | 100 мг 1 раз в сутки | 15 дней |

| | | |
|---|---|---|
| Грибковый кератит | 200 мг 1 раз в сутки | 21 день<br>Возможна коррекция длительности лечения с учетом положительной динамики клинической картины |

При кандидозе слизистой оболочке полости рта биодоступность препарата, при пероральном приеме, может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или пациентов с трансплантированными органами. В данных случаях может потребоваться двукратное увеличение дозы.

<table>
<tr><td colspan="10">Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами, плесневыми грибами</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="8">Дозы и продолжительность лечения</td></tr>
<tr><td colspan="2">Пульс-терапия</td><td colspan="8">Один курс: ежедневный прием по 200 мг 2 раза (2 капсулы 2 раза в сутки) в течение одной недели.<br>Для лечения грибкового поражения ногтевых пластинок пальцев кистей рекомендуется два курса.<br>Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок пальцев стоп рекомендуется три курса.<br>Интервал между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели. Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.</td></tr>
<tr><td>Локализация онихомикозов</td><td>1-я нед.</td><td>2-я нед.</td><td>3-я нед.</td><td>4-я нед.</td><td>5-я нед.</td><td>6-я нед.</td><td>7-я нед.</td><td>8-я нед.</td><td>9-я нед.</td></tr>
<tr><td>Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей</td><td>1-й курс</td><td colspan="3">Недели, свободные от приема Орунгамина</td><td>2-й курс</td><td colspan="3">Недели, свободные от приема Орунгамина</td><td>3-й курс</td></tr>
<tr><td>Поражение ногтевых пластинок пальцев кистей</td><td>1-й курс</td><td colspan="3">Недели, свободные от приема Орунгамина</td><td>2-й курс</td><td colspan="3"></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Непрерывное лечение</td><td colspan="2">Дозы</td><td colspan="4">Продолжительность лечения</td></tr>
</table>



53176

| | | |
|---|---|---|
| Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев кистей | 200 мг в сутки | 3 месяца |

Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальный клинический и микологический эффект достигается через 2-4 недели после окончания лечения при заболеваниях кожи и через 6-9 месяцев после окончания лечения заболеваний ногтей.

| **Прочие редко встречающиеся системные микозы** | | | |
|---|---|---|---|
| Показание | Доза | Средняя продолжительность лечения | Замечания |
| Аспергиллез | 200 мг 1 раз в сутки | 2-5 месяцев | В случае инвазивного или диссеминированного заболевания дозу рекомендуется увеличить до 200 мг 2 раза в сутки |
| Кандидоз | 100-200 мг 1 раз в сутки | от 3 недель до 7 месяцев | В случае инвазивного или диссеминированного заболевания дозу рекомендуется увеличить до 200 мг 2 раза в сутки |
| 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 200 мг 1 раз в сутки |
| Гистоплазмоз | от 200 мг 1 раз в сутки<br>до 200 мг два раза в сутки | 8 месяцев | |
| Бластомикоз | от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг два | 6 месяцев | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | раза в сутки | | |
| Споротрихоз | 100 мг 1 раз в сутки | 3 месяца | |
| Паракокцидиоидоз | 100 мг 1 раз в сутки | 6 месяцев | |
| Хромомикоз | 100-200 мг 1 раз в сутки | 6 месяцев | |

**Побочное действие**

*Со стороны органов кроветворения*: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Аллергические реакции*: сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактические и анафилактоидные реакции, гиперчувствительность.

*Со стороны кожных покровов:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, лейкокластический васкулит, алопеция, фотосенсибилизация, крапивница, сыпь, зуд.

*Со стороны обмена веществ:* гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

*Со стороны нервной системы:* периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, головокружение.

*Со стороны органов зрения и слуха:* нарушение зрения, включая расплывчатость и диплопию, шум в ушах, преходящая или постоянная глухота.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* застойная сердечная недостаточность.

*Со стороны дыхательной системы:* отек легких.

*Со стороны пищеварительной системы:* боль в животе, рвота, тошнота, диарея, нарушение вкусового восприятия, повышение активности "печеночных" ферментов; диспепсия, запор, гепатит, гипербилирубинемия; гепатотоксичность, острая печеночная недостаточность.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгия, артралгия.

*Со стороны мочеполовой системы:* поллакиурия, недержание мочи, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция.

*Прочие:* отеки.

**Передозировка**

Данные отсутствуют. При случайной передозировке в течение первого часа после приема препарата следует провести промывание желудка, принять активированный уголь. Симптоматическое лечение. Гемодиализ не эффективен. Специфического антидота не существует.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Лекарственные средства, оказывающие влияние на абсорбцию итраконазола.*
Лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока, нарушают абсорбцию итраконазола, что связано с растворимостью оболочек капсул.

*Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола.*
Итраконазол в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с рифампицином, рифабутином, фенитоином, являющимися мощными индукторами изофермента CYP3A4, биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами микросомальных печеночных ферментов, не рекомендуется.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин, могут увеличивать биодоступность итраконазола.

*Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств:*
Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP3A. Результатом этого может быть усиление или пролонгация их действия, в том числе и побочных эффектов. При применении сопутствующих препаратов необходимо изучить информацию, касающуюся их метаболизма. После прекращения лечения концентрации итраконазола в плазме снижаются постепенно в зависимости от дозы и длительности лечения (см. раздел «Фармакокинетика»). Это следует принимать в расчет при оценке ингибирующего эффекта итраконазола на метаболизм одновременно назначаемых препаратов.

*Лекарственные средства, назначать которые одновременно с итраконазолом не рекомендуется:*

- Терфенадин, астемизол, бепридил, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, сертиндол, левацетилметадол, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин.
- Мидазолам для приема внутрь и триазолам.
- Препараты алкалоидов спорыньи такие, как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин.
- Нисолдипин
- Блокаторы "медленных" кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который усиливается при одновременном приеме с итраконазолом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов "медленных" кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность, так как метаболизм блокаторов "медленных" кальциевых каналов может быть снижен.

*Препараты, при одновременном назначении которых рекомендуется следить за их концентрацией в плазме, действием, побочными эффектами. При необходимости дозу этих препаратов следует уменьшить.*

- непрямые антикоагулянты;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир);
- некоторые противоопухолевые препараты (алкалоиды барвинка розового, в том числе винкристин и винбластин; бусульфан, доцетаксел, триметрексат);
- метаболизируемые изоферментом CYP3A4 блокаторы "медленных" кальциевых каналов (верапамил и производные дигидропиридина);
- некоторые иммунодепрессивные средства (циклоспорин, такролимус,

сиролимус);
- некоторые метаболизируемые изоферментом CYP3A4 ингибиторы ГМГ- КоА редуктазы (аторвастатин);
- некоторые глюкокортикостероиды (будесонид, дексаметазон, флутиказон и метилпреднизолон);
- дигоксин (из-за ингибирования Р-гликопротеина);
- другие препараты: карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, мидазолам для внутривенного введения, рифабутин, эбастин, ребоксетин, цилостазол, дизопирамид, галофантрин, репаглинид, фентанил.

Взаимодействия между итраконазолом, зидовудином и флувастатином не обнаружено. Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтистерона.

*Влияние на связывание белков.*
Исследования in vitro продемонстрировали отсутствие взаимодействия между итраконазолом и такими лекарственными средствами, как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфамеразин при связывании с белками плазмы.

**Особые указания**

- Для предотвращения реинфекции необходимо одновременное лечение половых партнеров и соблюдение личной гигиены. В период лечения рекомендуется воздерживаться от половых контактов. При сохранении признаков инфекции после завершения лечения, следует провести повторное микробиологическое исследование с целью подтверждения диагноза.

- Эффективность итраконазола для лечения грибковых инфекций при тяжелой нейтропении неизвестна, поэтому в таких случаях препарат должен использоваться только при неэффективности 1-й линии терапии.

- При возникновении факторов риска хронической сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, поражение сердечных клапанов, тяжелые заболевания легких, в т.ч. хроническая обструктивная болезнь легких, состояния, сопровождающиеся отечным синдромом) во время лечения итраконазолом терапию следует отменить.

- При приеме итраконазола у некоторых пациентов отмечалась преходящая и постоянная глухота.

- 1 капсула орунгамина содержит 4 хлебных единицы (ХЕ).

**Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой**
Воздействия на способность управлять автомобилем и работать с техникой не оказывает.

**Форма выпуска**
Капсулы по 100 мг.
По 5 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 5, 10, 15, 20, 30 или 50 капсул в контейнер полимерный. Свободное пространство в контейнере заполняют ватой медицинской гигроскопической.
Один контейнер или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше $25^0$С.
Хранить в защищенном от детей месте.

**Срок годности**
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**
По рецепту.

**Производитель**
ООО «Озон»
Юридический адрес:
445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Песочная, 11.
Адрес для переписки (фактический адрес, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Гидростроителей, 6.
Тел./факс: (84862) 3-41-09.

Директор ООО «Озон» Корнев Ю. Р.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0