Инструкция по применению
Орунгал раствор для приема внутрь 10 мг/мл 150 мл

Характеристики



Форма выпуска: Раствор
Страна: Бельгия
Производитель: Johnson & Johnson
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Итраконазол
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 10 мг/мл
Срок годности: 24

Действующее вещество

Итраконазол

Состав

1 мл. раствора содержит: Активное вещество: итраконазол 10 мг; Вспомогательные вещества: гидроксипропил-β-циклодекстрин; сорбитола 70% некристаллизующийся раствор; натрия сахаринат; пропиленгликоль; кислота хлористоводородная концентрированная; натрия гидроксид; ароматизаторы (вишневый, карамельный); вода очищенная.

Форма выпуска

Раствор

Фармакокинетика

В целом итраконазол хорошо всасывается. C max в плазме достигаются через 2,5 ч после приема препарата. Итраконазол подвергается метаболизму в печени с образованием большого количества метаболитов. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, концентрации которого в плазме почти в 2 раза выше, чем соответствующие концентрации итраконазола. Конечный T1/2 итраконазола составляет 40 ч после повторного приема. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью T1/2 итраконазола несколько увеличен. Фармакокинетика итраконазола характеризуется нелинейностью, вследствие чего накопление в плазме достигается при длительном применении. Равновесные концентрации итраконазола в плазме достигаются через 15 дней со значением Cmax около 2 мкг/мл (при назначении 200 мг итраконазола 1 раз в день). Клиренс итраконазола уменьшается при более высоких дозах вследствие насыщения печеночного метаболизма. Итраконазол быстро абсорбируется после применения раствора. Абсолютная биодоступность итраконазола при приеме препарата с пищей — около 55%, при приеме раствора натощак биодоступность итраконазола увеличивается на 30%. Бóльшая часть итраконазола в плазме связывается с белками (99,8%), в основном с альбумином (для метаболита итраконазола — гидроксиитраконазола — степень связывания 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 2–3 раза выше, чем соответствующие концентрации в плазме. Соотношение концентраций итраконазола в тканях мозга и плазме приблизительно одинаково. Концентрация препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Основным метаболитом является гидроксиитраконазол, который in vitro обладает противогрибковым действием, сравнимым с действием итраконазола. Концентрации гидроксилированного метаболита в плазме почти в 2 раза выше, чем соответствующие концентрации итраконазола. Как показано в исследованиях in vitro, итраконазол метаболизируется главным образом с участием фермента CYP3A4. Около 35% итраконазола в виде неактивных метаболитов в течение недели экскретируется с мочой и около 54% — с калом. От 3 до 18% дозы исходного вещества выделяется с калом. Почечная экскреция исходного вещества составляет менее 0,03 % дозы.

Показания

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 (

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак. Раствором нужно прополоскать рот 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: 200–400 мг (2–4 мерных чашки) в сутки в 1–2 приема в течение 2 недель. При отсутствии положительного эффекта через 2 недели лечение следует продолжать еще 2 недели. Профилактика грибковых инфекций: 5 мг/кг/сут в 2 приема. Прием препарата начинают за одну неделю до начала лечения цитостатиками или спустя неделю после пересадки костного мозга. Прием Орунгала® продолжают до восстановления числа нейтрофилов (не менее 1000 клеток/мкл).

Противопоказания

одновременный прием препаратов, метаболизируемых с участием фермента CYP3A4 и способных увеличить QT-интервал, в т.ч. терфенадина, астемизола, мизоластина, цизаприда, дофетилида, хинидина, пимозида, сертиндола, левометадона; одновременный прием мидазолама для приема внутрь и триазолама; одновременный прием метаболизируемых с участием фермента CYP3A4 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как симвастатин и ловастатин; одновременный прием алкалоидов спорыньи таких, как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин; повышенная чувствительность к итраконазолу и другим компонентам препарата. С осторожностью: следует назначать препарат при циррозе печени, хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, повышенной чувствительности к другим препаратам группы азолов, а также детям и пожилым пациентам.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность. Орунгал® не должен применяться при беременности за исключением случаев, угрожающих жизни и если ожидаемый положительный эффект превосходит возможный вред для плода. 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 Орунгала® в I триместре 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 раствор Орунгал®, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения, вплоть до наступления первой менструации после его завершения. Лактация. Поскольку итраконазол может проникать в грудное молоко, при необходимости применения в период лактации, женщинам, применяющим Орунгал®, следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Со стороны иммунной системы: очень редко — анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции. Нарушения метаболизма: очень редко — гипокалиемия. Со стороны нервной системы: очень редко — периферическая нейропатия, головная боль, головокружение. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко — застойная сердечная недостаточность. Со стороны дыхательной системы: очень редко — отек легких; Со стороны ЖКТ: очень редко — боль в животе, рвота, диспепсия, тошнота, снижение аппетита, диарея, запор. Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко — тяжелое токсическое поражение печени (в т.ч. несколько случаев острой печеночной недостаточности с летальным исходом), гепатит, обратимое повышение печеночных ферментов. Со стороны кожных покровов и подкожной жировой клетчатки: очень редко — синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, крапивница, алопеция, светочувствительность, сыпь, зуд. Со стороны репродуктивной системы: очень редко — нарушение менструального цикла. Общие расстройства: очень редко — отечный синдром.

Передозировка

О случаях передозировки препарата Орунгал не сообщалось. Лечение: при случайной передозировке в течение первого часа после приема препарата следует провести промывание желудка и, если это необходимо, назначить активированный уголь. Итраконазол не выводится при гемодиализе. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные средства, оказывающие влияние на абсорбцию итраконазола Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного содержимого, снижают абсорбцию итраконазола, что связано с растворимостью оболочек капсул. Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола В исследованиях было установлено, что при взаимодействии Орунгала с рифампицином, рифабутином и фенитоином биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. Исследования взаимодействия с другими индукторами печеночных ферментов, такими как карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, не проводились, однако аналогичные результаты можно предположить. Так как

итраконазол в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4, потенциальные ингибиторы этого фермента (ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин) могут увеличивать биодоступность итраконазола. Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия (в т.ч. побочных эффектов). Перед началом приема сопутствующих лекарственных препаратов необходимо проконсультироваться с лечащим врачом по поводу путей метаболизма данного препарата, указанных в инструкции по медицинскому применению. После прекращения лечения концентрации итраконазола в плазме снижаются постепенно в зависимости от дозы и длительности лечения. Это следует принимать в расчет при оценке ингибирующего эффекта итраконазола на метаболизм одновременно назначаемых препаратов. При проведении курса лечения Орунгалом нельзя назначать: – терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, сертиндол, левометадон, применение которых совместно с Орунгалом может привести к увеличению концентрации этих веществ в плазме, что в свою очередь может вызвать увеличение интервала QT и в редких случаях - пароксизмальную желудочковую тахикардию типа " пируэт" (torsade de pointes);   – мидазолам для приема внутрь и триазолам;   – метаболизируемые ферментом CYP3A4 ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы такие, как симвастатин и ловастатин;   – препараты алкалоидов спорыньи такие, как дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэргометрин;   – блокаторы кальциевых каналов - в дополнение к возможному фармакокинетическому взаимодействию, связанному с общим путем метаболизма с участием фермента CYP3A4, блокаторы кальциевых каналов оказывают отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола. При одновременном назначении с Орунгалом следует следить за уровнями в плазме, действием, побочными эффектами пероральных антикоагулянтов; ингибиторов ВИЧ-протеазы (таких как ритонавир, индинавир, саквинавир); некоторых противоопухолевых препаратов (таких как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат); метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 блокаторов кальциевых каналов (дигидропиридин и верапамил); некоторых иммуносупрессивных средств (таких как циклоспорин, такролимус, сиролимус); некоторых метаболизируемых ферментом CYP3A4 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как аторвастатин; некоторых ГКС, таких как будесонид, дексаметазон и метилпреднизолон; а также дигоксина, карбамазепина, буспирона, альфентанила, алпразолама, бротизолама, мидазолама (в/в), рифабутина, метилпреднизолона, эбастина, ребоксетина, репаглинида, дизопирамида,

цилостазола, элетриптана, галофантрина. При одновременном применении с Орунгалом дозу выше перечисленных препаратов, если необходимо, следует уменьшать. Взаимодействия между итраконазолом и зидовудином и флувастатином не обнаружено. Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтисетрона. Влияние на связывание с белками Исследования in vitro продемонстрировали отсутствие взаимодействия, обусловленного конкуренцией за связывание с белками плазмы, между итраконазолом и такими препаратами как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин.

Особые указания

Женщинам детородного возраста, принимающим Орунгал®, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения. При исследовании лекарственной формы препарата Орунгал® для в/в введения, проводимом на здоровых добровольцах, отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна. Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. При одновременном приеме итраконазола и БКК, которые могут оказывать тот же эффект, необходимо соблюдать осторожность. Сообщалось о случаях застойной сердечной недостаточности, связанных с приемом Орунгала®. Орунгал® не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания 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 застойной сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие таких заболеваний, как ИБС или поражения клапанов сердца; обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах застойной сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, при этом необходимо мониторировать больного на предмет возникновения симптомов застойной сердечной недостаточности. При их появлении прием Орунгала® необходимо прекратить. При пониженной кислотности желудка: при этом состоянии абсорбция итраконазола из капсул Орунгала® нарушается. Пациентам,

принимающим антацидные препараты (например гидроксид алюминия), рекомендуется использовать их не ранее чем через 2 ч после приема капсул Орунгала®. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протоновой помпы, рекомендуется принимать капсулы Орунгала® с колой. В очень редких случаях при применении Орунгала® развивалось тяжелое токсическое поражение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом. В большинстве случаев это отмечалось у пациентов, уже имевших заболевания печени, у пациентов с другими тяжелыми заболеваниями, получавших терапию итраконазолом по системным показаниям, а также у пациентов, получавших другие ЛС, 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. Пациентам с повышенными уровнями печеночных ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом поражении печени при приеме других препаратов не следует назначать лечение Орунгалом® за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В этих случаях необходимо во время лечения контролировать уровень печеночных ферментов. Нарушения функции печени: итраконазол метаболизируется преимущественно в печени. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени полный T1/2 итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль за концентрациями итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата. Нарушения функции почек: поскольку у пациентов с почечной недостаточностью полный T1/2итраконазола несколько увеличен, рекомендуется осуществлять контроль за концентрациями итраконазола в плазме и при необходимости корректировать дозу препарата. Пациенты с иммунодефицитом: биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например у больных с нейтропенией, больных СПИДом или перенесших операцию по трансплантации органов. Пациенты с системными грибковыми инфекциями, представляющими угрозу жизни: вследствие фармакокинетических характеристик Орунгал® в виде капсул не рекомендуется для начала лечения системных микозов,

представляющих угрозу для жизни пациентов. Больные СПИДом: лечащий врач должен оценить необходимость назначения поддерживающей терапии больным СПИДом, ранее получавшим лечение по поводу системных грибковых инфекций, например споротрихоза, бластомикоза, гистоплазмоза или криптококкоза (как менингеального, так и неменингеального), у которых существует риск рецидива. Клинические данные о применении капсул Орунгал® в педиатрической практике ограничены. Капсулы Орунгал® не следует назначать детям, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Лечение следует прекратить при возникновении периферической нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул Орунгала®. Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.