Дата введения 03.09.04
Распоряжение Федеральной
службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального
развития от 03.09.04 № 98-Пр/04

Инструкция
по медицинскому применению препарата
ОРУНИТ

Регистрационный номер П/002631/01-
Торговое название – Орунит
Международное непатентованное название – итраконазол
Лекарственная форма – капсулы

Описание

Крышечка голубая; основание – розовое прозрачное.

Состав

Итраконазола (сферические микрогранулы-пеллеты, импортные, НД 42-10290-99)	- 0,100 г (0,464 г сферических микрогранул)

Фармакотерапевтическая группа Противогрибковое средство

Код АТХ [Y02AC02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов,что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций вызываемых дерматофитами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжеподобными грибами и дрожжами (Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., включая C.albicans, C.glabrata и C.krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибками.

Фармакокинетика

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней. При длительном приеме

равновесная концентрация достигается в течение 1-2 недель. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3-4 часа после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг при приме один раз в сутки), 1,1 мкг/мл (200 мг при приеме один раз в сутки) и 2,0 мкг/мл (200 мг при приеме два раза в сутки). Итраконазол на 99,8 % связывается белками плазмы. 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 два-три 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 печенью с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием in vitro. Противогрибковые концентрации препарата, определяемые микробиологическим методом, примерно в 3 раза превышали концентрации, измеренные с помощью ВЖХ. Выведение с калом составляет от 3 до 18 % дозы. Выведение почками составляет менее 0,03 % дозы. Примерно 35 % дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Показания к применению
Орунит в капсулах показан для лечения следующих заболеваний:
- дерматомикозы;
- грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
- системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и другие системные или тропические микозы;
- кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в том числе вульвовагинальный кандидоз;
- глубокие висцеральные кандидозы;
- отрубевидный лишай.

Противопоказания
Орунит в капсулах противопоказан пациентам с индивидуальной повышенной чувствительностью к препарату или его составным частям.
- Беременным женщинам Орунит следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Женщинам детородного возраста, принимающим Орунит, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.
- С осторожностью – детский возраст, тяжелая сердечная недостаточность, заболевания печени (в том числе сопровождающиеся печеночной недостаточностью).
- Терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, метаболизирующи с участием фермента CYP3A4 ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА такие, как симвастатин и ловастатин, триазолам и мидазолам нельзя принимать одновременно с Орунитом. (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы

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

Капсулы следует глотать целиком.

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки	1 день 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 дней 15 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки 100 мг 1 раз в сутки	7 дней 15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21день
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг в сутки.		
Оральный кандидоз	100 мг 1 раз в сутки	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратно увеличение дозы.		

- Онихомикоз

Пульс-терапия (см.таблицу)

Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капсулы Орунита два раза в сутки (по 200 мг два раза в сутки) в течение одной недели.

Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей рекомендуется два курса.

Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп рекомендуется три курса (см.таблицу). Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели.

Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.

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

ИЛИ

Непрерывное лечение:

По две капсулы в день (по 200 мг один раз в сутки) в течение 3-х месяцев.

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

- ***Системные микозы*** (рекомендуемые дозировки варьируют в зависимости от вида инфекции)

Показание	Доза	Средняя продолжительность	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2-5 месяцев	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз в сутки	от 3 недель до 7 месяцев	
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2-х месяцев до 1 года	Поддерживающая терапия (случаи менингита) 200 мг 1 раз в сутки
Криптококковый менингит	200 мг два раза в сутки		
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз в сутки до 200 мг два раза в сутки	8 месяцев	
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 месяца	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев	
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз сутки до 200 мг два раза в сутки	6 месяцев	

Побочное действие

Наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями в связи с применением итраконазола были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как: диспепсия, тошнота, боль в животе и запор. Кроме того, отмечались: анорексия головная боль, утомляемость, обратимое повышение активности «печеночных» ферментов, холестатическая желтуха, гепатит, нарушения менструального цикла, головокружение и аллергические реакции (такие как зуд, сыпь, крапивница и ангионевротический отек), периферическая нейропатия, синдром Стивенса-Джонсона, алопеция, гипокалиемия, отеки, застойная сердечная недостаточность и отек легких, окрашивание мочи в темный цвет, гиперкреатининемия.
В очень редких случаях при применении Орунита развивалось тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Передозировка

Данные отсутствуют. При случайной передозировке следует применять поддерживающие меры. В течение первого часа провести промывание желудка и, если это необходимо, назначить активированный уголь. Итраконазол не выводится при гемодиализе.
Какого-либо специфического антидота не существует.

Применение в педиатрии

Поскольку клинических данных о применении итраконазола в капсулах у детей недостаточно, рекомендуется использовать итраконазол только в том случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск.

Применение во время беременности и лактации

На основании результатов доклинических исследований и в связи с тем, что исследования по применению итраконазола у беременных женщин не проводились, итраконазол следует назначать беременным женщинам только при угрожающих жизни системных микозах, когда потенциальная польза для женщины оправдывает возможный риск для плода.

Так как небольшое количество итраконазола выделяется с материнским молоком, ожидаемую пользу от приема итраконазола необходимо сопоставлять с риском для ребенка при грудном вскармливании. В случае сомнений кормить грудью не следует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола.

Было изучено взаимодействие итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином. 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 ферментом CYP3A4, потенциальные ингибиторы этого фермента могут увеличивать биодоступность итраконазола. Примерами могут служить ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин.

2. Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств.

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых ферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов. После прекращения лечения уровни итраконазола в плазме снижаются постепенно в зависимости от дозы и длительности лечения (см. раздел *Фармакокинетика*).

Примерами таких лекарств являются:

Препараты, которые нельзя назначать одновременно с итраконазолом:

- Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолам и мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА такие, как симвастатин и ловастатин.
- Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать этот же эффект, проявляемый итраконазолом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность, так как метаболизм блокаторов кальциевых каналов может быть снижен.

Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрацией в плазме, действием, побочными эффектами.

В случае одновременного назначения с итраконазолом дозу этих препаратов, если необходимо, следует уменьшать.

- Пероральные антикоагулянты;
- Ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ритонавир, индинавир, саквинавир;
- Некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат;

- Расщепляемые ферментом CYP3A4 блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридин и верапамил;
- Некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус;
- Другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин.

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

3. Влияние на связывание белков.
Исследования in vitro продемонстрировали отсутствие конкуренции между итраконазолом и такими препаратами, как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин за связь с белками плазмы.

Особые указания

- Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, связанных с приемом Орунита. Орунит 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 сердечной недостаточности. Факторы риска включают в себя наличие сердечных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца или поражения клапанов; серьезные заболевания легких, такие как обструктивные поражения легких; почечная недостаточность или другие заболевания, сопровождающиеся отеками. Таких пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах сердечной недостаточности. Лечение должно проводиться с осторожностью, при этом необходимо наблюдать за больным на предмет выявления симптомов застойной сердечной недостаточности. При их появлении прием Орунит необходимо прекратить.
- Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола; итраконазол может снижать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность.
- При пониженной кислотности желудка: абсорбция итраконазола нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), рекомендуется их использовать не ранее, чем через 2 часа после приема капсул Орунит. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим H_2-гистамин блокаторы или ингибиторы протоновой помпы, рекомендуется принимать капсулы Орунит с кислыми напитками.
- В очень редких случаях при применении Орунита 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, получавших терапию по системным показаниям, имеющих другие серьезные медицинские состояния а также у пациентов, получавших другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксичекским 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 повышенной активностью «печеночных» ферментов или заболеванием печени в активной фазе, или при перенесенном токсическом

поражении печени при приеме других препаратов не следует назначать лечение Орунит за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В этих случаях необходимо во время лечения контролировать активность «печеночных» ферментов.

- Нарушения функции печени: Итраконазол метаболизируется преимущественно в печени. Период полувыведения итраконазола у больных с циррозом несколько увеличен. Биодоступность препарата при пероральном приеме несколько снижена у пациентов с циррозом печени. В этом случае, возможно, будет необходима коррекция дозы. При длительности приема более одного месяца необходим контроль функции печени.
- Нарушения функции почек: У пациентов с почечной недостаточностью биодоступность итраконазола может быть снижена. В этом случае, возможно, будет необходима коррекция дозы.
- Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии, которая может быть связана с приемом капсул Орунит.
- Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам. Орунит в капсулах следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.
- У пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов,нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы.

Воздействие на способность водить автомобиль и работать с техникой
Не наблюдалось.

Формы выпуска
По 5,6 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку. По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковки по 5 или 6 капсул, или 1 контурную ячейковую упаковку по 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона

Условия хранения
Список Б. В сухом защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности
2 года. Не использовать по истечению срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту врача.

Производитель
ЗАО «ФП «Оболенское», 142279, Московская обл.,п.Оболенск, ГНЦ ПМ, корп.7/8
(0967) (27 из Москвы) 36-0107

Директор ИДКЭЛС Чельцов В.В.

Директор
ЗАО «ФП «Оболенское» Зимин Е.В.