

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



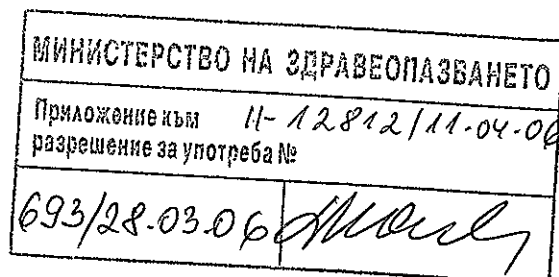
**ORUNGAL® capsules**

**ОРУНГАЛ капсули**

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ

**ORUNGAL® CAPSULES**

**ОРУНГАЛ капсули**



### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg itraconazole под формата на пелети.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсули за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Орунгал капсули за перорално приложение се предписва за лечение при:

- Гинекологични показания:
  - Вулво-вагинална кандидоза.
- Дерматологични / офталмологични показания
  - Дерматомикоза
  - Разноцветен лишей
  - Орални кандидози
  - Гъбичен кератит
- Онихомикози, причинени от дерматофити и/или дрожди.
- Системни микози
  - Системна аспергилоза и кандидоза
  - Криптококоза (включително и криптококов менингит): при имунокомпрометирани пациенти с криптококоза и при всички пациенти с криптококоза на централната нервна система, Орунгал е показан само когато терапията от първа линия се счита за неподходяща или е с доказана неефективност)
  - Хистоплазмози
  - Бластомикоза



## ORUNGAL® capsules – Кратка характеристика на продукта

- Споротрихоза
- Паракокцидиомикоза
- Други рядко срещани системни или тропически микози

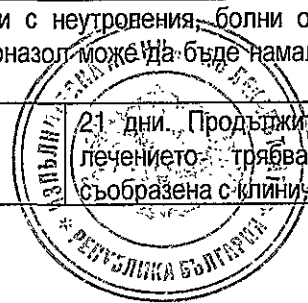
### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За оптимално резорбиране е особено важно Орунгал капсули да се приема непосредствено след хранене.

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Гинекологични показания		
Показание	Доза	Продължителност на лечението
Вулво-вагинална кандидоза	200 мг 2 пъти дневно или 200 мг 1 път дневно	1 ден или 3 дни

Дерматологични / офталмологични показания		
Показание	Доза	Продължителност на лечението
Дерматомикози	200 мг веднъж дневно или 100 мг веднъж дневно	7 дни или 15 дни
Силно вроговените участъци на плантарната част на ходилото и палмарната част на дланта изискват прилагането на 200 мг два пъти дневно в продължение на 7 дни, или 100 мг дневно в продължение на 30 дни.	200 мг 2 пъти дневно или 100 мг веднъж дневно	7 дни или 30 дни
Разноцветен лишей	200 мг веднъж дневно	7 дни
Орална кандидоза	100 мг веднъж дневно	15 дни
При някои пациенти с понижен имунитет, например пациенти с неутровения болни от СПИН или пациенти с трансплантация на орган, бионаличността на итраконазол може да бъде намалена. Поради това може да се наложи удвояване на дозата.		
Гъбичен кератит	200 мг веднъж дневно	21 дни. Продължителността на лечението трябва да бъде съобразена с клиничния отговор



Онихомикози, причинени от дерматофити и/или дрожди									
Онихомикоза Пулсова терапия		Доза и продължителност на лечението							
		При пулсовата терапия се приемат по две капсули (200 мг) два пъти дневно в продължение на една седмица. При инфекции на ноктите на ръцете се препоръчва лечение с два пулса, а при инфекции на ноктите на краката лечение с три пулса. Интервалът между отделните пулсове трае винаги три седмици, през които медикаментът не се приема. Клиничното повлияване се забелязва с израстването на нокътя след приключване на лечението.							
Онихомикоза: място на поражението	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6	Седмица 7	Седмица 8	Седмица 9
Нокти на краката със или без засягане на ноктите на ръцете	Пулс 1	Седмици без прием на итраконазол			Пулс 2	Седмици без прием на итраконазол			Пулс 3
Засягане само нокти на ръцете	Пулс 1	Седмици без прием на итраконазол			Пулс 2				
Онихомикоза Непрекъснато лечение		Доза			Продължителност на лечението				
Нокти на краката със или без засягане на ноктите на ръцете		200 мг веднъж дневно			3 месеца				

Елиминирането на итраконазол от кожата тъкан и ноктите е по-бавно в сравнение с елиминирането му от плазмата. Оптималните клинични и микологични ефекти при кожни инфекции се постигат 2 до 4 седмици след края на лечението, а при инфекции на ноктите 6 до 9 месеца след края на лечението.



СИСТЕМНИ МИКОЗИ			
Показание	Доза	Средна продължителност на лечението <sup>1</sup>	Забележки
Аспергилоза	200 мг веднъж дневно	2-5 месеца	При инфекция от инвазивен или дисеминиран характер дозата се увеличава на 200 мг два пъти дневно
Кандидоза	100 - 200 мг веднъж дневно	3 седмици - 7 месеца	При инфекция от инвазивен или дисеминиран характер дозата се увеличава на 200 мг два пъти дневно.
Не-менингококова криптокоза	200 мг веднъж дневно	2 месеца - 1 година	Поддържащо лечение: (менингитни случаи) 200 мг веднъж дневно
Криптококов менингит	200 мг два пъти дневно	2 месеца - 1 година	
Хистоплазмоза	200 мг веднъж дневно-200 мг два пъти дневно.	8 месеца	
Споротрихоза	100 мг веднъж дневно	3 месеца	
Паракокцидиомикоза	100 мг веднъж дневно	6 месеца	
Хромомикоза	100 – 200 мг веднъж дневно	6 месеца	
Бластомикоза	100 мг веднъж дневно-200 мг два пъти дневно.	6 месеца	

<sup>1</sup> Продължителността на лечението се определя от клиничния отговор.

Употреба при деца:

Данните за употреба на ОРУНГАЛ капсули при деца са ограничени, поради което това не е препоръчително, освен ако очакваната полза не надвишава възможните рискове. (Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба")

Употреба при пациенти с бъбречни увреждания:

Бионаличността при орално приложение на итраконазол може да бъде по-ниска при пациенти с бъбречна недостатъчност. Уместно е коригиране на дозата (Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане:

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. Плазменият полуживот на итраконазол при пациенти с чернодробна цироза е леко удължен. При пациенти с цироза е наблюдавано понижаване на оралната бионаличност. Уместно е коригиране на дозата. (Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").



#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ♦ ОРУНГАЛ капсули са противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към итраконазол или някое от помощните вещества.
- ♦ Противопоказано е едновременното прилагане на ОРУНГАЛ капсули със следните лекарствени продукти (вж. раздел “Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие”):
  - СYP3A4 метаболизирани субстрати, които могат да удължат QT-интервала каквито са астемизол, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол (левометадил), мизоластин, пимозид, квинидин, сертиндол и терфенадин не трябва да се прилагат едновременно с ОРУНГАЛ капсули. Като резултат от съвместното им прилагане може да се повишат плазмените концентрации на тези субстрати, което води до удължаване на QT-интервала и рядко до torsade de pointes;
  - СYP3A4 метаболизирани HMG-CoA редуктазни инхибитори каквито са аторвастатин, ловастатин и симвастатин;
  - триазолам и перорален мидазолам;
  - ерготилови алкалоиди каквито са дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин).
- ♦ ОРУНГАЛ капсули не трябва да се употребява по време на бременност (освен при животозастрашаващи случаи. Вж. раздел 4.6. “Бременност и кърмене”).

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

##### Ефекти върху сърцето:

При клинично проучване, проведено с ОРУНГАЛ за интравенозно приложение при здрави доброволци е наблюдавано преходно асимптоматично намаляване на лявокамерното изхвърляне. Този ефект преминава преди следващата инфузия. Клиничната значимост на тези наблюдения при орално приложение е неизвестна.

Итраконазол е показал негативен инотропен ефект и има съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при употреба на ОРУНГАЛ капсули. ОРУНГАЛ капсули не трябва да се употребява при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или с предишна анамнеза за такова заболяване, освен ако ползата от прилагането му несъмнено надвишава риска. При индивидуалната преценка полза/риск трябва да се имат предвид фактори като тежест на индикацията, дозов режим и продължителност, както и индивидуалните рискови фактори за поява на застойна сърдечна недостатъчност. Тези рискови фактори включват сърдечни заболявания, като исхемична болест и клапни заболявания, значими белодробни заболявания, като хронична обструктивна белодробна болест и бъбречна недостатъчност или други едематозни състояния. Такива пациенти трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на застойната сърдечна недостатъчност, необходимо е да се лекуват с внимание и да се проследяват за появата на признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност по време на лечението; ако такъв признак или симптом възникне по време на лечението, приемът на ОРУНГАЛ капсули трябва да се преустанови.

Блокерите на калциевите канали могат да имат негативен инотропен ефект, който може да се прибави към този на итраконазола; итраконазолът може да инхибира метаболизма на блокерите на калциевите канали. Затова трябва да се внимава да се подхожда при



едновременното приложение на итраконазол и блокери на калциевите канали. (вж. раздел 4.5. "Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия").

Потенциални взаимодействия:

ОРУНГАЛ капсули може да предизвика клинично-значими лекарствени взаимодействия (вж. раздел 4.5. "Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия").

Понижена стомашна киселинност:

Резорбцията на итраконазол от ОРУНГАЛ капсули е нарушена при намалена стомашна киселинност. При пациенти, които приемат и антиацидни препарати (напр. алуминиев хидроксид), последните трябва да се приемат най-малко два часа след приема на Орунгал капсули. При пациенти с ахлорхидрия, като някои болни от СПИН, и пациенти, приемащи препарати за потискане на киселинната секреция (напр. H<sub>2</sub>-антагонисти, инхибитори на протонната помпа), е препоръчително ОРУНГАЛ капсули да се приема с напитка като кока-кола.

Употреба при деца

Данните за употреба на Орунгал капсули при деца са ограничени. Приложението на Орунгал капсули при деца не е препоръчително, освен ако очакваната полза надвишава възможните рискове.

Ефекти върху черния дроб:

Има много редки съобщения за сериозна хепатотоксичност, включително и някои случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, възникнали при употреба на ОРУНГАЛ капсули. Някои от тези случаи включват пациенти с данни за предишно чернодробно заболяване. Някои от случаите са наблюдавани по време на първия месец от лечението, включително през първата седмица. При пациенти, приемащи ОРУНГАЛ капсули трябва да се извършва проследяване на чернодробните функции. Пациентите трябва да са инструктирани да се свързват своевременно със своите лекари при поява на признаци и симптоми, които могат да са проява на хепатит като анорексия, гадене, повръщане, слабост, коремна болка или потъмняване на урината. При такива пациенти лечението трябва да бъде преустановено незабавно и да продължи наблюдаването на чернодробните функции. Повечето случаи на сериозна хепатотоксичност включват пациенти със съществуващо чернодробно заболяване по системни индикации, които имат други значими медицински състояния и/или които са приемали други хепатотоксични медикаменти. При пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими или активно чернодробно заболяване, както и при пациенти с анамнеза за чернодробна токсичност при прием на други лекарства не трябва да се започва лечение с ОРУНГАЛ капсули, освен ако очакваната полза не надвишава риска от чернодробно увреждане. В тези случаи е необходимо проследяване на чернодробните ензими.

Чернодробно увреждане:

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. Наблюдавано е слабо понижаване на оралната бионаличност при пациенти с цироза, което може да наложи коригиране на дозата. Крайният полуживот, обаче, е бил леко повишен. Ако е необходимо, дозата трябва да се коригира.

Бъбречно увреждане:

Оралната бионаличност на интраконазол при пациенти с бъбречна недостатъчност е пониска. Може да се наложи коригиране на дозата.



Имунокомпрометирани пациенти

При някои имунокомпрометирани пациенти (напр. с неутропения, СПИН или пациенти с трансплантирани органи), бионаличността на ОРУНГАЛ капсули може да бъде намалена.

Пациенти със спешни животозастрашаващи системни гъбични инфекции:

Поради фармакокинетичните си свойства (виж раздел 5.2), ОРУНГАЛ капсули не се препоръчва за иницираща терапия при пациенти със спешни животозастрашаващи системни гъбични инфекции.

Пациенти със СПИН

При пациенти със СПИН, получаващи лечение за системна гъбична инфекция каквато е споротрихоза, хистоплазмоза или криптококоза (менингеална или не-менингеална) и при които се счита, че съществува риск от рецидив, лекуваният лекар трябва да оцени нуждата от поддържащо лечение.

Невропатия:

Ако възникне невропатия, която е възможно да се дължи на лечението с ОРУНГАЛ капсули, то трябва да се прекрати.

Кръстосана свръхчувствителност:

Няма данни относно кръстосаната свръхчувствителност между итраконазол и други азолови антимиотици. ОРУНГАЛ капсули трябва да се предписва с внимание на пациенти със свръхчувствителност към други азолови производни.

Системни кандидози:

При системни кандидози, ако се допусне, че щамове на Candida са резистентни на флуконазол, не може да се твърди, че те са чувствителни на итраконазол, от което следва, че тяхната чувствителност трябва да се провери преди започване на терапия с ОРУНГАЛ капсули.

#### 4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ МЕДИКАМЕНТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1. Лекарства, повлияващи абсорбцията на итраконазол:

Лекарства намаляващи стомашния acidитет нарушават абсорбцията на итраконазол от ОРУНГАЛ капсули (виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

2. Лекарства, повлияващи метаболизма на итраконазол:

Итраконазол е основно метаболизиран посредством цитохром CYP3A4.

Итраконазол се метаболизира главно чрез CYP3A4. Изследвания за взаимодействия са провеждани с рифампицин, рифабутин и фенитоин, които са мощни индуктори на CYP3A4. Тъй като бионаличността на итраконазол и хидроксиитраконазол е била понижена при тези изследвания и съответно степента на неговата ефективност, то комбинацията на итраконазол с тези потенциални ензимни индуктори не е препоръчителна. Няма налични данни от изследвания, отнасящи се до други ензимни индуктори каквито са карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, но могат да се очакват подобни ефекти.

Мощни инхибитори на тези ензими каквито са ритонавир, индинавир, кларитромицин и еритромицин могат да повишат бионаличността на итраконазол.



3. Ефект на итраконазол върху метаболизма на други лекарства:

3.1. Итраконазол може да инхибира трансформацията на медикаменти, които се метаболизират от ензимите от групата на цитохром 3А. Това може да доведе до засилване и/или удължаване на ефектите им, включително и нежеланите им реакции. Когато е назначено съпътстващо лечение, трябва да се вземе пред вид информацията относно пътя на метаболизиране на другия медикамент. След спиране на лечението, плазмените нива на итраконазол намаляват постепенно, в зависимост от дозата и продължителността на лечението (вж. раздел 5.2. "Фармакокинетични свойства"). Това трябва да се има пред вид при установяване на инхибиторен ефект на итраконазол върху другото лекарство.

*Примери:*

➤ Лекарства, които не трябва да се използват едновременно с итраконазол:

- Астемизол, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол (левометадил), мизоластин, пимозид, триазолам, квинидин, сертиндол и терфенадин са противопоказани за прилагане едновременно с ОРУНГАЛ капсули, тъй като това може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което от своя страна може да предизвика удължаване на QT-интервала и рядко до torsade de pointes.
- СУР3А4 метаболизирани HMG-CoA редуктазни инхибитори каквито са аторвастатин, ловастатин и симвастатин.
- Триазолам и перорален мидазолам.
- Ерготилови алкалоиди каквито са дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин).

При едновременно прилагане на итраконазол и блокери на калциевите канали трябва да се подхожда с внимание. В допълнение към фармакокинетичните взаимодействия, включващи ензима СУР3А4, който метаболизира лекарствата, блокерите на калциевите канали могат да окажат негативни инотропни ефекти, които да се прибавят към ефектите на итраконазол.

➤ Лекарства, които трябва да се прилагат внимателно и чиито плазмени нива, ефекти или нежелани реакции трябва да се мониторира. При едновременна употреба с итраконазол тяхната доза трябва да бъде намалена, ако това е необходимо:

- орални антикоагуланти;
- HIV протеазни инхибитори като ритонавир, индинавир, саквинавир;
- някои антинеопластични агенти като бусулфан, доцетаксел, триметрексат и винка алкалоиди;
- СУР3А4 метаболизирани блокери на калциевите канали като дихидропиридин и верапамил;
- някои имunosупресиращи агенти: циклоспорин, такролимус, рапамицин (известен и като сиролим);
- СУР3А4 метаболизирани HMG-CoA редуктазни инхибитори като аторвастатин.
- някои глюкокортикостероиди като бутезонид, дексаметазон и метилпреднизолон;
- други: дигоксин, карбамазепин, ципостазол, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, мидазолам IV, дисопирамид, елетриптан, халопантрин, рифабутин, релаглинид, ебастин, ребоксетин. Значението на повишаването на концентрацията и





клиничният смисъл на тези промени при едновременно прилагане трябва да бъдат установени.

3.2. Не е наблюдавано взаимодействие на итраконазол с AZT (зидовудин) и флувастатин.

Не е наблюдавано индуциране на метаболизма на етинилестрадиол и норетистерон от страна на итраконазол.

4. Ефект върху протеиновото свързване:

*In vitro* проучванията показват, че не настъпва взаимодействие на ниво свързване с плазмените протеини между итраконазол и имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сулфаметазин.

4.6. **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Бременност:

ОРУНГАЛ капсули не трябва да се използва по време на бременност, освен при животозастрашаващи състояния, когато потенциалната полза за майката надвишава възможните рискове от увреждане на плода (вж. раздел 4.3. “Противопоказания”).

При проучванията върху животни итраконазол е показал токсичност по отношение на репродуктивността (вж. раздел 5.3. “Предклинични данни за безопасност”).

Има ограничена информация за употреба на ОРУНГАЛ капсули по време на бременност. При постмаркетингови изследвания се съобщава за случаи на конгенитални отклонения. Тези случаи включват скелетни, урогенитални, сърдечно-съдови и офталмични, както и хромозомни и мултиплени малформации. Не е установена причинна връзка с ОРУНГАЛ капсули.

Няма епидемиологични данни, показващи повишен риск от малформации при прилагане на ОРУНГАЛ капсули през първото тримесечие на бременността – най-вече при пациентки на краткотрайно лечение за вулво-вагинални кандидози – в сравнение с контролна група пациенти, която не е изложена на други известни тератогени.

Жени в детеродна възраст:

Жени в детеродна възраст, приемащи ОРУНГАЛ капсули трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до първата менструация след спиране на лечението с ОРУНГАЛ капсули.

Кърмене:

Много малко количество итраконазол се отделя в човешката кърма. Очакваната полза от лечението с ОРУНГАЛ капсули трябва да превишава потенциалния риск при кърмене. В случай на съмнение, кърменето трябва да се прекрати.

4.7. **ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТАТА С МАШИНИ**

Не са известни.

4.8. **НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Клинични проучвания:

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции, съобщени от пациенти при клинични проучвания (обобщени данни), проведени с ОРУНГАЛ капсули за лечение на



## ORUNGAL® capsules – Кратка характеристика на продукта

дерматомикози и онихомикози. Включени са всички нежелани реакции (с честота от 1% или повече), съобщени при пациентите, лекувани с ОРУНГАЛ. Около 28% от пациентите, лекувани с ОРУНГАЛ капсули и около 23% от пациентите, приемали плацебо съобщават за поне една нежелана реакция. Съобщените нежелани реакции са обобщени без отношение към оценката на случая от изследователите. Най-честите нежелани събития от клинични проучвания са били свързани с гастро-интестиналния тракт.

Таблица: Нежелани реакции, съобщени при пациенти на лечение с ОРУНГАЛ капсули с честота  $\geq 1\%$ .

	ОРУНГАЛ капсули N = 929 (%)	Плацебо N = 661 (%)
<b>Организмът като цяло</b>	<b>5,8</b>	<b>5,9</b>
Увреждане	2,9	3,0
<b>Нарушения на централната и периферната нервна система</b>	<b>5,7</b>	<b>6,4</b>
Главоболие	4,0	5,0
<b>Гастро-интестинални смущения</b>	<b>9,0</b>	<b>6,5</b>
Гадене	2,4	2,6
Диария	2,3	2,0
Коремна болка	1,8	1,4
Диспепсия	1,7	0,9
Флатуленция	1,3	0,5
<b>Чернодробни и жлъчни нарушения</b>	<b>2,2</b>	<b>1,1</b>
Нарушена чернодробна функция	1,0	0,3
<b>Нарушения на дихателната система</b>	<b>6,0</b>	<b>5,7</b>
Ринит	2,0	2,1
Инфекция на горните дихателни пътища	1,8	1,1
Синуит	1,7	1,2
<b>Нарушения на кожата и кожните придатъци</b>	<b>5,1</b>	<b>2,1</b>
Обрив	2,5	0,6

### Постмаркетингови проучвания:

За всички органи и системи нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата като е използвана следната условност:

- Много често ( $> 1/10$ )
- Често ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Не много често ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Рядко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )
- Много рядко ( $< 1/10000$ ), включително и изолираните съобщения

Честотата на съобщаваните нежелани лекарствени реакции се основава на постмаркетинговия опит с всички форми на ОРУНГАЛ: капсули, перорален разтвор и Орунгал I.V.



- Смущения на имунната система
  - Много рядко: анафилаксия, анафилактоични и алергични реакции.
- Метаболитни и хранителни смущения
  - Много рядко: хипокалиемия.
- Нарушения на нервната система
  - Много рядко: периферна невропатия, главоболие, замаяност.
- Сърдечни смущения
  - Много рядко: застойна сърдечна недостатъчност.
- Дихателни, гръдни и медиастинални смущения
  - Много рядко: белодробен оток.
- Гастро-интестинални смущения
  - Много рядко: коремна болка, повръщане, диспепсия, гадене, диария и запек.
- Чернодробно-жлъчни смущения
  - Много рядко: сериозна хепатотоксичност (вкл. Някои случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност), хепатит, обратимо повишаване стойностите на чернодробните ензими.
- Кожни и подкожни тъканни смущения
  - Много рядко: синдром на Стивънс-Джонсън, ангиоедем, уртикария, алоpecia, фотосензитивност, обрив, сърбеж.
- Смущения на половата система и гърдите
  - Много рядко: менструални смущения.
- Общи смущения и локални състояния
  - Много рядко: оток.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма данни за предозирание.

В случай на предозирание пациентите трябва да се лекуват симптоматично с поддържащи мерки. В първия час след поглъщане на препарата може да се направи стомашна промивка. По преценка може да се даде активен въглен. Няма специфичен антидот. Итраконазол не се елиминира чрез хемодиализа.

Няма специфичен антидот.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична класификация:

Антимикотик със системно приложение, триазолов дериват.

АТС код: J02A C02

Итраконазол е триазолов дериват с широк спектър на действие.



*In vitro* изследванията показват, че итраконазол инхибира растежа на широк спектър патогенни за хората гъбички в концентрации, вариращи от  $\leq 0.025$  до  $0.8 \mu\text{g/ml}$ .

Те включват:

дерматофити (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дрожди (*Candida spp.*, вкл. *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, *Paracoccinoides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei* както и различни други дрожди и гъбички.

*Candida glabrata* и *Candida tropicalis* обикновено са най-слабо податливи представители на вида *Candida* като някои изолати показват различна резистентност към итраконазол *in vitro*.

Основните видове гъбички, които не се потискат от итраконазол са *Zygomycetes* (напр. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Scopulariopsis spp.*

*In vitro* изследванията показват, че итраконазол нарушава синтеза на ергостерол в микотичните клетки. Ергостерол е жизненоважен елемент от клетъчната мембрана при гъбичките. Нарушаването на синтеза му има антимикотичен ефект.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

### Основни фармакокинетични характеристики:

Фармакокинетиката на итраконазол е изследвана при здрави хора, специални популации и пациенти след еднократно и многократно дозиране. По принцип итраконазол се резорбира добре. Пик на плазмените концентрации се достига от 2 до 5 часа след приема на пероралния разтвор. Итраконазол претърпява голям чернодробен метаболизъм като дава множество метаболити. Основен метаболит е хидроксиитраконазол с плазмени концентрации приблизително два пъти по-високи от тези на непромененото лекарство. Крайният полуживот на итраконазол е около 17 часа след еднократна доза и се повишава до 34 - 42 часа след повторен прием. Фармакокинетиката на итраконазол е характерна нелинейна и следователно показва кумулиране в плазмата след многократно дозиране. Стабилни концентрации се достигат за 15 дни със стойности на  $C_{\text{max}}$  около  $0,5 \mu\text{g/ml}$ ,  $1,1 \mu\text{g/ml}$  и  $2 \mu\text{g/ml}$  след перорално приложение на 100 мг веднъж дневно, 200 мг веднъж дневно и 200 мг два пъти дневно. След преустановяване на лечението, плазмените концентрации на итраконазол се понижават до почти незабележими стойности за 7 дни. Итраконазоловият клирънс се понижава при по-високи дози в резултат на механизма на насищане на неговия чернодробен метаболизъм. Итраконазол се екскретира като неактивни метаболити с урината (~ 35%) и с фекалиите (~ 54%).

### Резорбция:

Итраконазол се резорбира бързо след перорално приложение на пероралния разтвор. Пикови плазмени концентрации се достигат за 2 до 5 часа след перорален прием. Наблюдаваната абсолютна бионаличност на итраконазол е около 55 %. Оралната бионаличност е максимална при прием на капсулите веднага след хранене.

### Разпределение:

По-голямата част итраконазол в плазмата се свързва с протеините (99.8%) като основно свързващият компонент е албумин (99.6% за хидрокси-метаболита). Има също така подчертан афинитет към липидите. Само 0.2% от итраконазол в плазмата е представен като свободно



лекарство. Итраконазол е разпределен в голям обем в тялото (> 700 L), което показва широкото му разпределение в тъканите:

Концентрацията му в белите дробове, бъбреците, черния дроб, костите, стомаха, далака и мускулите е два до три пъти по-висока от съответните му концентрации в кръвната плазма. Съотношението мозък/плазма е приблизително 1. Разпределението му в кератиновите тъкани, в частност кожата, е повече от четири пъти по-високо, отколкото в плазмата.

#### Метаболизъм:

Итраконазол се метаболизира в голяма степен в черния дроб до множество метаболити. Главен метаболит е хидроксиитраконазол, чиято антимикотична активност *in vitro* е сравнима с тази на итраконазол. Плазмените концентрации на хидроксиитраконазол са около два пъти по-високи от тези на итраконазол.

*In vitro* изследвания са показали, че CYP3A4 е главният ензим, включен в метаболизма на итраконазол.

#### Екскреция:

Итраконазол се екскретира като неактивни метаболити около 35% с урината за една седмица и около 54% с фекалиите. Бъбречната екскреция на първоначалното лекарство е в количества по-малки от 0,03% от дозата, докато екскрецията с фекалиите на непроменетото лекарство варира между 3 и 18% от дозата.

Доколкото преразпределението на итраконазол от кератиновите тъкани е пренебрежимо, елиминирането на итраконазол от тези тъкани е свързано с регенерацията на епидермиса. Обратно на концентрацията в плазмата, концентрацията на итраконазол в кожата продължава да е налична от 2 до 4 седмици след преустановяване на 4-седмично лечение и в кератина на ноктите итраконазол може да бъде установен една седмица след началото на лечението и поне 6 месеца след края на 3-месечен курс на лечение.

### 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

#### Итраконазол:

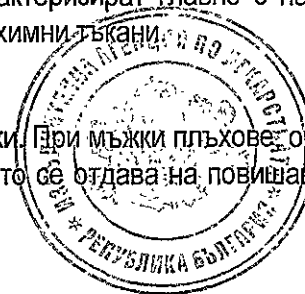
Итраконазол е тестван в стандартни неклинични проучвания за безопасност.

Проучванията за остра токсичност с итраконазол при мишки, плъхове, морски свинчета и кучета показват широки терапевтични граници. Проучвания за суб(хронична) токсичност след орално приложение при плъхове и кучета показват няколко прицелни органи или тъкани: надбъбречна кора, черен дроб и мононуклеарна фагоцитна система, както и нарушения на липидния метаболизъм, представени като ксантомни клетки в различни органи.

Хистологични изследвания на надбъбречната кора показват, че във високи дози итраконазол предизвиква обратимо увеличение с клетъчна хипертрофия на zona reticularis и fasciculata, което понякога е свързано с изтъняване на zona glomerulosa. При високи дози се наблюдават също и обратими чернодробни изменения. Наблюдават се малки изменения на синусоидалните клетки и вакуализация на хепатоцитите, в последствие показател за клетъчна дисфункция, но без видим хепатит или хепатоцелуларна некроза. Хистологичните изменения в мононуклеарно-фагоцитната система се характеризират главно с наличие на макрофаги с повишена белтъчна материя в различни паренхимни тъкани.

Няма показания за мутагенен потенциал на итраконазол.

Итраконазол не е първичен канцероген при плъхове и мишки. При мъжки плъхове обаче, има голямо разпространение на саркома на меките тъкани, което се отдава на повишаването на



## ORUNGAL® capsules – Кратка характеристика на продукта

не-неопластичните, хронични възпалителни реакции в съединителната тъкан като следствие от повишените нива на холестерола, както и холестероза на съединителната тъкан.

Няма доказателства за първично въздействие върху фертилитета при лечение с итраконазол. Установено е, че във високи дози итраконазол предизвиква дозо-зависимо повишаване на токсичността при майките, ембриотоксичността, както и на тератогенността при плъхове и мишки. При плъхове тератогенността се изразява в големи скелетни дефекти; при мишки – в енцефалоцеле и макроглосия.

Наблюдавано е общо намаляване на костната плътност при млади кучета след хронично приложение на итраконазол.

В три токсикологични изследвания при плъхове итраконазол предизвиква костни дефекти. Тези увреждания включват понижаване на активността на костните пластинки, изтъняване на зона соматата на големите кости, както и повишаване чупливостта на костите.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА

Захарни сфери NF

Хипромелоза 2910 5mPa.s PhEur.

Макрогол NF

Самата капсула съдържа титаниев диоксид E171, натриев индиготин кармин E132, желатин и еритрозин E127.

### 6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 години.

### 6.4. СПЕЦИАЛНИ УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температури между 15° и 30° C.

Да се пази на мякото, недостъпно за деца.

### 6.5. ОПИСАНИЕ И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

Орунгал представлява розово-сини капсули, съдържащи 100 мг итраконазол под формата на пелети, пакетирани в блистери съответно с 4 и 15 капсули.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska 140

1000 Ljubljana

Slovenia



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20010302

**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ**

09.03.1995 год.

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНО ОСЪВРЕМЕНЯВАНЕ НА ТЕКСТА**

*м. февруари 2006 год.*

