


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**ORUNGAL® oral solution**  
**ОРУНГАЛ® перорален разтвор**

ПРОДУКТЪТ Е ПОДЛЕЖАЩ НА КОНТРОЛЪТ НА АГЕНЦИЯТА ПО ЛЕКАРСТВОТО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешението за употреба №	11-11052/18.06.05
676/14.06.05	

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ

ORUNGAL® oral solution

ОРУНГАЛ® перорален разтвор

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml ОРУНГАЛ перорален разтвор съдържа 10 mg итраконазол.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Разтвор за орално приложение.

ОРУНГАЛ перорален разтвор е бистър разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

- Orungal oral solution за перорално приложение е показан за лечение на орална и/или езофагеална кандидоза при HIV-положителни или други имунокомпрометирани пациенти.
- За профилактика на дълбоки гъбични инфекции при пациенти със злокачествени хематологични заболявания или подлежащи на костно-мозъчна трансплантация, при които се очаква неутропения (съответно < 500 клетки/ $\mu$ l).

### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За оптимално усвояване, ОРУНГАЛ перорален разтвор трябва да се приема без храна (пациентите се съветват да избягват хранене най-малко 1 час след приема на лекарството).

- При лечение на орална и/или езофагеална кандидоза разтворът трябва да се задържи в устата (около 20 секунди) и след това да се преглътне. Устата не трябва да се изплаква след това.
- Лечение на орална и/или езофагеална кандидоза: 200 mg (2 мерителни чашки) дневно на два или на един прием, в продължение на една седмица. При липса на ефект лечението може да продължи още една седмица.
- Лечение на резистентна към флуконазол орална и/или езофагеална кандидоза: 100 до 200 mg (1-2 мерителни чашки) два пъти дневно в продължение на две седмици. Ако след 2 седмици няма признаци на подобрение, лечението трябва да продължи още две



седмици. Дневната доза от 400 mg не трябва да се прилага повече от 14 дни, ако няма признаци на подобрение.

- ♦ **Профилактика на гъбични инфекции:** 5 mg/kg дневно, разделени на два приема. В клинични изследвания профилактичното лечение е започвало непосредствено преди цитостатичното и обикновено една седмица преди трансплантацията. Лечението е продължавало до възстановяване броя на неутрофилите (съответно > 1000 клетки/ $\mu$ l).

#### Употреба при деца:

**Тъй като клиничните данни за употреба на ОРУНГАЛ перорален разтвор при деца са ограничени, прилагането му при тази група пациенти не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от употребата му не превишава потенциалните рискове (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").**

**Профилактика на гъбични инфекции:** няма данни за ефикасност при деца с неутропения. Ограничени данни за безопасност има при дози 5 mg/kg дневно, разделени в два приема. Честотата на нежеланите реакции като диария, коремни болки, повръщане, треска, обрив и повишено слюноотделяне е била по-висока, отколкото при възрастни.

#### Употреба при лица в напреднала възраст:

**Тъй като клиничните данни за употреба на ОРУНГАЛ перорален разтвор при възрастни пациенти са ограничени, прилагането му при тази група пациенти се препоръчва само ако потенциалната полза от употребата му превишава потенциалните рискове (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").**

#### Употреба при пациенти с чернодробно увреждане:

**Интраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. Крайният му полуживот при пациенти с чернодробна цироза е малко удължен. При тази група пациенти се наблюдава понижаване на оралната бионаличност на интраконазол при прилагане на ОРУНГАЛ капсули. Същото може да се очаква и при прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор. Може да се наложи коригиране на дозата (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").**

#### Употреба при пациенти с бъбречно увреждане:

**При някои пациенти с бъбречна недостатъчност се наблюдава понижаване на оралната бионаличност на интраконазол при прилагане на ОРУНГАЛ капсули. Същото може да се очаква и при прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор. Може да се наложи коригиране на дозата (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").**

### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ♦ ОРУНГАЛ перорален разтвор е противопоказан при лица със свръхчувствителност към интраконазол или някое от помощните вещества.
- ♦ **Противопоказано е едновременното прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор със следните лекарствени продукти (вж. раздел "Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие"):**
  - СУРЗА4 метаболитни субстрати, които могат да удължат QT интервала каквито са астемизол, цизаприд, дофетилид,



- (левометадил), мизоластин, пимозид, квинидин, сертиндол и терфенадин не трябва да се прилагат едновременно с ОРУНГАЛ перорален разтвор. 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;
- СУРЗА4 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 перорален разтвор не трябва да се употребява по време на бременност (освен при животнозастрашаващи случаи) вж. раздел 4.6. “Бременност и кърмене”.
  - ♦ Жени в детородна възраст, които приемат ОРУНГАЛ перорален разтвор трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до първата менструация след спиране на лечението с ОРУНГАЛ перорален разтвор.

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

##### Ефекти върху сърцето:

При клинично проучване, проведено с ОРУНГАЛ® I.V. при здрави доброволци е наблюдавано преходно асимптоматично намаляване на лявокамерното изхвърляне.

Итраконазол е показал негативен инотропен ефект и има съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при употреба на Орунгал. Орунгал 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 не 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. 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 трябва да се преустанови.

Трябва да се подхожда с внимание 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 може да предизвика клинично-значими лекарствени взаимодействия (вж. раздел 4.5. “Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия”).

##### Употреба при деца:



Поради ограничените клинични данни за използването на *ОРУНГАЛ перорален разтвор* при деца, употребата му при тази група пациенти не се препоръчва, освен ако потенциалната полза не надвишава възможните рискове.

**Употреба при лица в напреднала възраст:**

Поради ограничените клинични данни за използването на *ОРУНГАЛ перорален разтвор* при възрастни пациенти, се препоръчва препаратът да се прилага при тази група пациенти, само ако потенциалната 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. 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 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, лекувани от 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, 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. Крайният полуживот на итраконазол при болни с чернодробна цироза е леко удължен. При тази група пациенти се наблюдава понижаване на оралната бионаличност на интраконазол при прилагане на *ОРУНГАЛ капсули*. Същото може да се очаква и при прилагане на *ОРУНГАЛ перорален разтвор*. Може да се наложи коригиране на дозата.

**Бъбречно увреждане:**

При някои пациенти с бъбречна недостатъчност се наблюдава понижаване на оралната бионаличност на интраконазол при прилагане на *ОРУНГАЛ капсули*. Същото може да се очаква и при прилагане на *ОРУНГАЛ перорален разтвор*. Може да се наложи коригиране на дозата.

**Профилактика при пациенти с неутропения:**

**При клинични проучвания е установено, че диарията е най-често срещаната нежелана реакция. Това нарушение на стомашно-чревния тракт може да елиминира абсорбцията и да промени микробиологичната флора и потенциално да създаде благоприятни условия за развитие на гъбично колонизиране. При тези обстоятелства трябва да се прекрати приемането на *ОРУНГАЛ перорален разтвор*.**



#### Лечение на пациенти с тежка неутропения:

ОРУНГАЛ перорален разтвор като лекарство за лечение на орална и/или езофагеална кандидоза не е изследван при пациенти с неутропения. Поради фармакокинетичните си свойства (вж. раздел 5.2.) ОРУНГАЛ перорален разтвор не се препоръчва за въвеждане на лечение при пациенти с непосредствен риск от системни кандидози.

#### Невропатия:

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

#### Кръстосана свръхчувствителност:

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

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

#### 4.5.1. Лекарства, повлияващи метаболизма на итраконазол:

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.

#### 4.5.2. Ефект на итраконазол върху метаболизма на други лекарства:

4.5.2.1. 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, **лезацетилметадол (левометадил)**, мизоластин, пимозид, триазолам, **кеинидин**, **сертиндол** и терфенадин са противопоказани за прилагане едновременно с ОРУНГАЛ перорален разтвор, 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 по torsade de pointes.



- СУР3А4 метаболитирани 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 метаболитира 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 мониторираат. 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 метаболитирани блокери на калциевите канали като дихидропиридин и верапамил;
- някои имunosупресиращи агенти: циклоспорин, такролимус, рапамицин (известен и като сиролим);
- някои глюкокортикостероиди като бутезонид, дексаметазон и метилпреднизолон;
- други: алфентанил, алпразолам, **бротизолам**, буспирон, карбамазепин, **цилостазол**, дигоксин, **дисопирамид**, ебастин, **елетриптан**, **халофантрин**, мидазолам IV, ребоксетин, **репаглинид**, рифабутин.

4.5.2.2. Не е наблюдавано взаимодействие на итраконазол със зидовудин (AZT) и флувастатин.

Не са наблюдавани индуциращи ефекти от страна на итраконазол върху метаболизма на етинилестрадиол и норетистерон.

#### 4.5.3. 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 ЛАКТАЦИЯ

##### Бременност:

**ОРУНГАЛ перорален разтвор 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 проучения 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 перорален разтвор 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 мултиплесни малформации. Не е установена причинна връзка с ОРУНГАЛ перорален разтвор.

Няма епидемиологични данни, показващи повишен риск от малформации при прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор през първото тримесечие на бременността – най-вече при пациентки на краткотрайно лечение за вулвовагинални 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 перорален разтвор трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до първата менструация след спиране на лечението с ОРУНГАЛ перорален разтвор.

#### Кърмене:

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

### 4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТАТА С МАШИНИ

Не е наблюдавано такова влияние.

### 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 перорален разтвор в сравнение с флуконазол за лечение на орофарингеални и езофагеални кандидози. Включени са всички нежелани реакции (с честота от 2% или повече), съобщени при пациентите, лекувани с ОРУНГАЛ. Около 44% от пациентите, лекувани с ОРУНГАЛ перорален разтвор и около 43% от пациентите, лекувани с флуконазол съобщават не повече от една нежелана реакция. Съобщените нежелани реакции са обобщени без отношение към случайната оценка на изследователите.

Таблица: Нежелани реакции, съобщени при пациенти на лечение с ОРУНГАЛ с честота  $\geq 2\%$ .

	ОРУНГАЛ N = 543 (%)	Флуконазол N = 403 (%)
Основни нарушения	10.3	13.4
Треска	4.2	3.7
Смърт	2.6	3.7
Гастро-интестинални смущения	20.1	19.4



Диария	7.9	9.2
Гадене	7.4	6.5
Повръщане	4.1	4.2
Коремна болка	3.7	4.0
<b>Нарушения на централната и периферната нервна система</b>	<b>6.8</b>	<b>5.5</b>
Главоболие	3.9	2.2
<b>Нарушения на дихателната система</b>	<b>6.8</b>	<b>8.9</b>
Кашлица	2.4	4.0
<b>Нарушения на кожата и кожните придатъци</b>	<b>7.4</b>	<b>6.5</b>
	2.2	2.0
<b>Особени усещания, други нарушения</b>	<b>2.0</b>	<b>0.2</b>
Вкусови смущения	2.0	0.2

### 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, анафилактични и алергични реакции.
- Метаболитни и хранителни смущения
  - Много рядко: хипокалиемия.
- Нарушения на нервната система
  - Много рядко: периферна невропатия, главоболие, замаяност.
- Сърдечни
  - Много рядко: застойна сърдечна недостатъчност.
- Дихателни, гръдни и медиастинални смущения
  - Много рядко: белодробен оток.
- Гастро-интестинални смущения
  - Много рядко: коремна болка, поевръщане, 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, алопеция, фотосензитивност, обрив, сърбеж.
- Смущения на половата система и гърдите
  - Много рядко: менструални смущения.





➤ Общи смущения и локални състояния

– Много рядко: оток.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптоми:

Има ограничени данни за поглъщане на високи дози итраконазол от пациенти. При пациенти, приели 1000 мг ОРУНГАЛ перорален разтвор или повече от 3000 мг ОРУНГАЛ капсули нежеланите реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при препоръчителните дози.

Лечение:

В случай на инцидентно предозирание, трябва да се приложат поддържащи мерки. През първия час след поглъщане на препаратa може да се направи стомашна промивка. По преценка може да се даде активен въглен. 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 marneffeii* 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 дозирание. По-бързи**



итраконазол се резорбира добре. Пик на плазмените концентрации се достига за 2,5 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 40 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  $C_{max}$  около 2  $\mu\text{g/ml}$  след перорално приложение на 200 мг веднъж дневно. 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 2,5 часа след перорален прием. Установената абсолютна бионаличност на итраконазол след хранене е около 55% и се повишава с 30%, когато пероралният разтвор се приеме на гладно.

#### 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, 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 непромененото лекарство варира между 3 и 18% от дозата.

#### Чернодробна недостатъчност:

Проведено е фармакокинетично изследване с единична доза 100 мг итраконазол (една капсула от 100 мг) при 6 здрави пациенти и 12 – с цироза на черния дроб. Няма статистически значими разлики в  $AUC_{\infty}$  при тези две групи. Статистически значимо редуциране в средната  $C_{max}$  (45%) и



повишаване на полуживота на елиминиране ( $37 \pm 17$  спрямо  $16 \pm 5$  часа) се наблюдава при пациентите с цироза в сравнение със здравите пациенти. Пациенти с нарушена чернодробна функция трябва да бъдат мониторирани внимателно, когато приемат итраконазол.

#### Бъбречна недостатъчност:

Проведено е фармакокинетично изследване с единична доза 200 мг итраконазол (една капсула от 100 мг) при три групи пациенти с бъбречно увреждане – уремия:  $n=7$ ; хемодиализа:  $n=7$  и продължителна перитонеална диализа:  $n=5$ . При пациентите с уремия със среден креатининов клирънс  $13 \text{ мл/мин} \times 1.73 \text{ м}^2$  бионаличността слабо се понижава в сравнение със здравите пациенти ( $AUC_{\infty}$ :  $\downarrow 20.5\%$ ;  $C_{\text{max}}$ :  $\downarrow 27.7\%$ ). При това изследване не се наблюдават никакви значими ефекти върху фармакокинетиката на итраконазол при пациентите на хемодиализа и продължителна перитонеална диализа.

### 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.

Хистологичи изследвания на надбъбречната кора показват, че във високи дози итраконазол предизвиква обратимо увеличение с клетъчна хипертрофия на зона *reticularis* и *fasciculata*, което понякога е свързано с изтъняване на зона *glomerulosa*. При високи дози се наблюдават също и обратими чернодробни изменения. Наблюдават се малки изменения на синусоидалните клетки и вакуолната система на хепатоцитите, като измененията, засягащи вакуолната система са 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 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 дозозависимо 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 макроглия.

Наблюдавано е общо намаляване на костната плътност при мъжки 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 софраста на големите кости, както и повишаване на чупливостта на костите.**

#### Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD)

Проучвания на токсичността при еднократно и многократно дозиране при мишки, плъхове и кучета показват широки терапевтични граници след перорално и интравенозно приложение на HP- $\beta$ -CD. Повечето ефекти са адаптационни (хистологични промени в пикочните пътища, увеличаване на водното съдържимо във фекалиите във връзка с осмотичната задръжка на течност в дебелото черво, активиране на мононуклеарно-фагоцитната система) и са обратими. При дози около 30 пъти по-високи от препоръчаните на HP- $\beta$ -CD при хора са установени леки промени в черния дроб.

HP- $\beta$ -CD няма влияние върху фертилитета, не е пряко ембриотоксичен или тератогенен и не показва мутагенност.

При изследване на канцерогенността при плъхове е установена повишена честота на туморите на дебелото черво (при доза 5000 mg/kg/дневно) и на екзокринния панкреас (при доза 500 mg/kg/дневно).

Развитието на тумори на панкреаса се свързва с митогенната активност на холецистокинина при плъхове. Това не е наблюдавано при проучванията за канцерогенност при мишки, нито при 12-месечно изследване на токсичността при кучета или при 2-годишно проучване на токсичността при женски маймуни циномоглус. Няма данни, че холецистокинин има митогенно действие при хора. Въз основа на сравнението на телесната повърхност, експозицията на HP- $\beta$ -CD при хора в препоръчаните терапевтични дози *Orungal oral solution*, е приблизително равна на 1.7 пъти експозицията при най-ниските изпитвани дози в проучванията при плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА:**

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, sorbitol, propylene glycol, hydrochloric acid, cherry flavour 1, cherry flavour 2, caramel, sodium saccharin, sodium hydroxide, purified water.

### **6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са известни.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

24 месеца след опаковането за продажба.  
1 месец след отварянето на флакона.

### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура под 25° C.



#### **6.5. ОПИСАНИЕ И СЪДЪРЖАНИЕ НА ФЛАКОНА**

150 ml флакон от кафяво стъкло с безопасна за деца полипропиленова капачка с уплътнител от полиетилен с ниска плътност.

#### **6.6. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА**

ОРУНГАЛ *перорален разтвор* се предлага във флакони с безопасна за деца капачка и се отваря по следния начин: капачката се натиска надолу и в същото време се завърта в посока, обратна на часовниковата стрелка.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,  
Turnhoutseweg 30,  
B 2340 Beerse,  
Belgium

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

9900308 / 07.10.1999

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

07.10.1999 год.

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

м. май 2005 год.

