

Кратка характеристика на продукта - Гиринген	
Към РУ	4214, 10.02.09
Одобрено:	22/16.09.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



ORUNGAL oral solution **ОРУНГАЛ перорален разтвор**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORUNGAL oral solution

ОРУНГАЛ перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml ОРУНГАЛ перорален разтвор съдържа 10 mg итраконазол (*itraconazole*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за орално приложение.

ОРУНГАЛ перорален разтвор е бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

- ОРУНГАЛ перорален разтвор 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/ μ l).
- Съществуват недостатъчно данни за клинична ефективност при предпазване от аспергилоза.

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 прием на лекарството).

- При лечение на орална и/или езофагеална кандидоза разтворът трябва да се държи 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 мерачки) дневно на два или на един прием, в продължение на една седмица. При липса на ефект лечението може да продължи още една седмица.



ORUNGAL® перорален разтвор – Кратка характеристика на продукта

- ♦ 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 подобрене, 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 подобрене.
- ♦ 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. Почти всички доказани дълбоки гъбични инфекции възникват при пациенти с брой на неутрофилите под 100 клетки/ μ l. Лечението е продължавало до възстановяване броя на неутрофилите (съответно > 1000 клетки/ μ l).

Фармакокинетичните параметри от клинични проучвания при неутропенични пациенти показват значителни индивидуални различия. Трябва да се предвиди мониториране на кръвните нива, особено при наличие на стомашно-чревно заболяване, диария и поврема на продължителни курсове с ОРУНГАЛ перорален разтвор.

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 безопасноост 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:

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти. (Вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства, Специални групи пациенти, Чернодробно увреждане)

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане:

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ♦ ОРУНГАЛ перорален разтвор е противопоказан при лица със свръхчувствителност към итраконазол или някое от помощните вещества.



ORUNGAL® перорален разтвор – Кратка характеристика на продукта

- ♦ Противопоказано е едновременното прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор със следните лекарствени продукти (вж. раздел "Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие"):
 - CYP3A4 метаболизирани субстрати, които могат да удължат QT-интервала каквито са астемизол, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол (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;
 - CYP3A4 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).
 - низолдипин
- ♦ ОРУНГАЛ перорален разтвор не трябва да се употребява при пациенти с данни за вентрикуларна дисфункция, като застойна сърдечна недостатъчност или с предишна анамнеза на застойна сърдечна недостатъчност, с изключение на случаите на лечение на сериозни животозастрашаващи инфекции. Вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.
- ♦ ОРУНГАЛ перорален разтвор не трябва да се употребява по време на бременност (освен при животозастрашаващи случаи) вж. раздел 4.6. "Бременност и кърмене".
- ♦ Жени в детеродна 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 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. Спонтанни съобщения за сърдечна недостатъчност има по-често при обща дневна доза от 400 mg, отколкото при пациенти с по-ниска дневна доза, което показва, че рискът от сърдечна недостатъчност може да нарастне с повишаване на дозата итраконазол.

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 трябва да се имат предвид фактори като тежест на индикацията, дозов режим (например обща дневна доза) и продължителност, както и индивидуалните рискови фактори за развитие 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

ORUNGAL® перорален разтвор – Кратка характеристика на продукта

сърдечна недостатъчност по време на лечението; ако такъв признак или симптом възникне по време на лечението, приемът на ОРУНГАЛ трябва да се преустанови.

Блокерите на калциевите канали могат да окажат негативни инотропни ефекти, които да се прибавят към ефектите на итраконазол. В допълнение, итраконазол може да инхибира метаболизма на блокерите на калциевите канали. Ето защо, трябва да се подхожда с внимание при едновременното приложение на итраконазол и блокери на калциевите канали, поради повишения риск от застойна сърдечна недостатъчност. (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").

Цистична фиброза:

При пациенти с цистична фиброза са наблюдавани различни терапевтични нива на итраконазол при дозировка 2,5 mg/kg два пъти дневно и равновесна плазмена концентрация. Равновесна плазмена концентрация > от 250 ng/mL се достига при приблизително 50% от пациентите над 16 годишна възраст, но не и при пациентите под 16 години. Ако пациентът не се повлиява от лечението с ОРУНГАЛ перорален разтвор, желателно е да се премине към приложение на интравенозен ОРУНГАЛ или алтернативна терапия.

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:

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти. (Вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства, Специални групи пациенти, Чернодробно увреждане)

Бъбречно увреждане:

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти.

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 влоши 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 антимикотици. ОРУНГАЛ перорален разтвор трябва да се предписва с внимание на пациенти със свръхчувствителност към други азолови производни.

Загуба на слуха

Съобщава се за временна или постоянна загуба на слуха при пациенти, лекувани с итраконазол. Няколко от тези съобщения включват едновременно приложение на хинидин, което е противопоказано (вж. точки 4.3 Противопоказания, 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие - Ефект на итраконазол върху метаболизма на други лекарства). Загубата на слуха обикновено преминава при спиране на лечението, но при някои пациенти може да се задържи.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ 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 известни индуктори на CYP3A4. Тъй като бионаличността на итраконазол и хидроксипроксибензоат 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, бепридил, цизаприд, дофетилид, левацетилметадол (левометадил), мизоластин, пимозид, триазолам, квинидин, 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 до *torsade de pointes*.
- CYP3A4 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).
- Низолдипин

При едновременно прилагане на итраконазол и блокери на калциевите канали трябва да се подхожда с внимание, поради повишения риск от застойна сърдечна недостатъчност. В допълнение към фармакокинетичните взаимодействия, включващи ензима CYP3A4, 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 мониторират. 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, триметоприм-сулфаметоксид и винка алкалоиди;
- CYP3A4 метаболизирани блокери на калциевите канали като дихидропиридин и верапамил;



ORUNGAL® перорален разтвор – Кратка характеристика на продукта

- някои имunosупресиращи агенти: циклоспорин, такролимус, рапамицин (известен и като сиролим);
- някои глюкокортикостероиди като бутезонид, дексаметазон, флутиказон и метилпреднизолон;
- дигоксин (чрез инхибиране на Р-гликопротеина)
- други: алфентанил, алпразолам, бротизолам, буспирон, карбамазепин, цилостазол, дисопирамид, ебастин, елетриптан, фентанил, 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 проучвания 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 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 проучвания 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 мултиплени малформации. Не е установена причинна връзка с ОРУНГАЛ перорален разтвор.

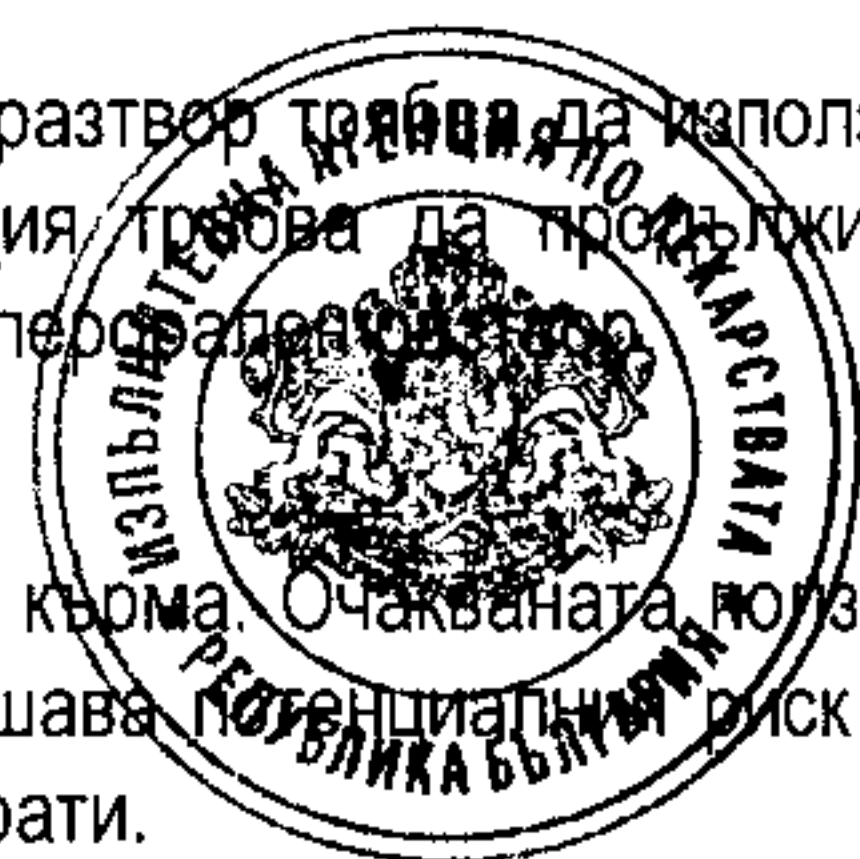
Няма епидемиологични данни, показващи повишен риск от малформации при прилагане на ОРУНГАЛ перорален разтвор през първото тримесечие на бременността – най-вече при пациентки на краткотрайно лечение за вулво-вагинални кандидози – в сравнение с контролна група пациенти, която не е изложена на други известни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

Жени в детеродна възраст:

Жени в детеродна възраст, приемащи ОРУНГАЛ 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. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Не е наблюдавано такова влияние.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Клинични проучвания:

Смята се, че около 9% от пациентите приемащи итраконазол могат да получат нежелани реакции. При пациенти получаващи продължително лечение (около 1 месец), честотата на нежеланите реакции е по-висока (около 15%). Най-често съобщаваните нежелани реакции са от стомашно-чревен, чернодробен и дерматологичен произход.

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 ORUNGAL с честота $\geq 2\%$.

	ОРУНГАЛ N = 543 (%)	Флуконазол N = 403 (%)
Основни нарушения	10.3	13.4
Треска	4.2	5.0
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
Нарушения на централната и периферната нервна система	6.8	5.5
Главоболие	3.9	2.2
Нарушения на дихателната система	6.8	8.9
Кашлица	2.4	4.0
Нарушения на кожата и кожните придатъци	7.4	6.5
	2.2	2.0
Особени усещания, други нарушения	2.0	0.2
Вкусови смущения	2.0	0.2

Постмаркетингови проучвания:

Нежеланите реакции съобщавани спонтанно по време на постмаркетинговия опит при употребата на ОРУНГАЛ (всички лекарствени форми) от цял свят, които отговарят на критериите са включени в Таблица 2. Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата като е използвана следната условност:

- Много често ($\geq 1/10$)
- Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)



ORUNGAL® перорален разтвор – Кратка характеристика на продукта

- Не много често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)
- Рядко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
- Много рядко ($< 1/10000$), включително и изолираните съобщения.

Данните по-долу отразяват честотите на спонтанно съобщаваните нежелани лекарствени реакции, които не дават толкова прецизна оценка, колкото може да се направи при клинични или епидемиологични проучвания.

Таблица 2. Нежелани реакции от постмаркетингови съобщения

- Нарушения на кръвоносната и лимфна система
 - Много рядко: левкопения, неутропения, тромбоцитопения
- Смущения на имунната система
 - Много рядко: серумна болест, ангионевротичен едем, анафилаксия, анафилактични и алергични реакции.
- Метаболитни и хранителни смущения
 - Много рядко: хипертриглицеридемия, хипокалиемия.
- Нарушения на нервната система
 - Много рядко: периферна невропатия, парестезия, хипоестезия, главоболие, замаяност.
- Очни нарушения
 - Много рядко: зрителни смущения, вкл. неясно и раздвоено виждане
- Ушни и лабиринтни нарушения
 - Много рядко: шум в ушите, временна или постоянна загуба на слуха
- Сърдечни
 - 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, запек, нарушение на вкуса
- 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: Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, уртикария, алопеция, фотосензитивност, обрив, сърбеж.
- Скелетно-мускулни и съединително-тъканни нарушения
 - Много рядко: миалгия, атралгия
- Бъбречни нарушения и смущения в уринирането
 - Много рядко: често уриниране, инконтиненция
- Смущения на половата система и гърдите
 - Много рядко: менструални смущения, еректилна дисфункция
- 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 mg ОРУНГАЛ перорален разтвор или повече от 3000 mg ОРУНГАЛ капсули нежеланите реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при препоръчителните дози.

Лечение:

В случай на инцидентно предозироване, трябва да се приложат поддържащи мерки. През първия час след поглъщане на препарата 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 изследвания 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.

При итраконазол точки на промяна в процеса на трансформация са установени само за видове от рода *Candida* при повърхностни микотични инфекции (документ M27-A2 на Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI), точки на промяна в процеса на трансформация не са установени при методологията на Европейския комитет за тестване на чувствителност към анти-микробни вещества (EUCAST)). CLSI точките на промяна са както следва: чувствителност < 0,125; чувствителност, зависима от дозата 0,25-0,5 и резистентност > 1 µg/mL. Точките на промяна в процеса на трансформация при филаментозните гъбички подлежат на индивидуално тълкуване.

In vitro изследвания показват, че итраконазол инхибира растежа на широк спектър патогенни за хората гъбички в концентрации от ≤ 1 µg/ml. Те включват:

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

Candida Krusei, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* обикновено са най-често срещаните представители на вида *Candida* като някои изолати показват различна чувствителност 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.*



Резистентността към азоли изглежда се развива бавно и често е резултат от няколко генетични мутации. Описаните механизми са свръхекспресия на ERG11, който кодира таргетния ензим 14 α -деметилаза, точкови мутации на ERG11, които водят до намален таргетен афинитет и/или свръхексперсия на транспортер, водещи до повишено отделяне. Кръстосана резистентност между членове на азоловия клас е наблюдавана при видове от рода *Candida*, въпреки че резистентност към един член от класа не характеризира непременно други азоли като резистентни. Има съобщения за резистентни към итраконазол щамове на *Aspergillus fumigatus*.

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 интраконазол 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 е многократно по-висока от 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.

Специални групи население

Чернодробно увреждане:

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. На 12 пациенти с цироза и шест здрави контролни индивида е дадена единична перорална доза (капсула от 100 mg), след което са измерени и сравнени между групите: C_{max} (максималното ниво на лекарството), AUC (общото количество лекарство, абсорбирано от тялото) и крайният полуживот на итраконазол. C_{max} на итраконазол е значително снижен (с 47%) при пациенти със цироза. Средният елиминационен полуживот е удължен в сравнение с този установен при индивиди без чернодробно увреждане (съответно 37 и 16 часа). Цялостната експозиция на итраконазол, въз основа на AUC, е сходна при циротичните пациенти и при здравите индивиди. Няма налични данни за циротични пациенти, подложени на дългосрочен прием на итраконазол.

Бъбречно увреждане:

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти.

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 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 холестерола, както и холестероза на 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 сомата на големите кости, както и повишаване на чупливостта на костите.

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -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- β -CD. Повечето ефекти са адаптационни (хистологични промени в пикочните пътища, увеличаване на водното съдържание 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- β -CD при хора са установени леки промени в черния дроб.

HP- β -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 циномолгус. Няма данни, че холецистокинин има митогенно действие при хора. Въз основа на сравнението на телесната повърхност, експозицията на HP- β -CD при хора в препоръчаните терапевтични дози ORUNGAL® перорален разтвор, е приблизително равна на 1.7 пъти експозицията при най-ниските изпитвани дози в проучванията при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА:

Хидроксипропил- β -циклодекстрин, сорбитол, пропилен гликол, хлороводородна киселина, черешова есенция 1 и 2, карамелова есенция, захарин натрий, натриев хидроксид и вода.

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не е приложимо.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

24 месеца след опаковането за продажба.

1 месец след отварянето на флакона.



6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25° С.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

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

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА

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 РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900308

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 07 октомври 1999 г.

Дата на последно подновяване: 28 юни 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2008

