

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



ORUNGAL capsules

Орунгал капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ОСИГУРЯВАНЕ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4213, 10.02.09
Одобрено:	22/ 16.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORUNGAL 100 mg capsules

ОРУНГАЛ 100 mg капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg итраконазол (*itraconazole*) под формата на пелети.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Orungal 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, Orungal е показан само когато терапията от първа линия се счита за неподходяща или е с доказана неефективност)
 - Хистоплазмози
 - Бластомикоза
 - Споротрихоза



ORUNGAL® капсули – Кратка характеристика на продукта

- Паракокцидиоидомикоза
- Други рядко срещани системни или тропически микози

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

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

Дерматологични / офталмологични показания		
Показание	Доза	Продължителност на лечението
Дерматомикози	200 mg веднъж дневно или 100 mg веднъж дневно	7 дни или 15 дни
Силно вроговените участъци на плантарната част на ходилото и палмарната част на дланта изискват прилагането на 200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, или 100 mg дневно в продължение на 30 дни.	200 mg 2 пъти дневно или 100 mg веднъж дневно	7 дни или 30 дни
Разноцветен лишей	200 mg веднъж дневно	7 дни
Орална кандидоза	100 mg веднъж дневно	15 дни
При някои пациенти с понижен имунитет, например пациенти с неутропения, 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 mg 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 лечение
	При пулсовата терапия се приемат по 2 капсули (200 mg) 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

ORUNGAL® капсули – Кратка характеристика на продукта

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 mg веднъж дневно			3 месеца			

Елиминирането на итраконазол от кожата 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 ¹	Забележки
Аспергилоза	200 mg веднъж дневно	2-5 месеца	При инфекция от инвазивен или дисеминиран характер дозата се увеличава на 200 mg два пъти дневно
Кандидоза	100 - 200 mg веднъж дневно	3 седмици - 7 месеца	При инфекция от инвазивен или дисеминиран характер дозата се увеличава на 200 mg два пъти дневно.
Не-менингококова криптококоза	200 mg веднъж дневно	2 месеца - 1 година	
Криптококов менингит	200 mg два пъти дневно	2 месеца - 1 година	Поддържащо лечение: (менингитни случаи) 200 mg веднъж дневно Вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба
Хистоплазмоза	200 mg веднъж дневно - 200 mg два пъти дневно.	8 месеца	
Бластомикоза	100 mg веднъж	6 месеца	

	дневно - 200 mg два пъти дневно.		
Споротрихоза	100 mg веднъж дневно	3 месеца	
Паракокцидиомикоза	100 mg веднъж дневно	6 месеца	Няма налични данни за ефикасността на тези дози Орунгал капсули за лечение на паракокцидиомикоза при пациенти със СПИН.
Хромомикоза	100 – 200 mg веднъж дневно	6 месеца	
¹ Продължителността на лечението се определя от клиничния отговор.			

Употреба при деца:

Данните за употреба на Orungal капсули при деца са ограничени. Орунгал капсули не трябва да се употребяват при деца, освен ако очакваната полза не надвишава възможните рискове. (Вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и 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

- Orungal капсули са противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към итраконазол или някое от помощните вещества.
- Противопоказано е едновременното прилагане на Orungal капсули 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 Orungal 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;
 - CYP3A4 метаболизирани HMG-CoA редуктазни инхибитори каквито са флувастатин, ловастатин и симвастатин;
 - триазолам и перорален мидазолам;
 - ерготилови алкалоиди каквито са дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ергогамин и метилергометрин (метилергоновин);



– низолдипин;

- Orungal капсули не трябва да се употребяват 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. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.
- Orungal капсули не трябва да се употребява по време на бременност (освен при животозастрашаващи случаи). Вж. точка 4.6. "Бременност и кърмене".
- Жени с детероден потенциал, приемащи Орунгал, трябва да предприемат мерки за контрацепция. Ефективната контрацепция трябва да продължи до първата менструация след края на лечението с Орунгал.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Ефекти върху сърцето:

При клинично проучване, проведено с Orungal 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 Orungal капсули.

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.

Orungal капсули не трябва да се употребяват 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 (например обща дневна доза), 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 Orungal капсули трябва да се преустанови.

Блокерите на калциевите канали могат да имат негативен инотропен ефект, който може да се прибави към този на итраконазола. В допълнение, итраконазол може да инхибира метаболизма на блокерите на калциевите канали. Затова трябва с внимание да се подхожда при едновременното приложение на итраконазол и блокери на калциевите канали поради повишения риск от застойна сърдечна недостатъчност.

Потенциални взаимодействия:

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



Понижена стомашна киселинност:

Резорбцията на итраконазол от Orungal 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 Orungal капсули. При пациенти с ахлорхидрия, като някои болни от СПИН, и пациенти, приемащи препарати за потискане на киселинната секреция (напр. H₂-антагонисти, инхибитори на протонната помпа), е препоръчително Orungal капсули да се приема с напитка като кока-кола.

Употреба при деца

Данните за употреба на Orungal капсули при деца са ограничени. Приложението на Orungal 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 Orungal 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 Orungal 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 Orungal капсули, 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.

Имунокомпрометирани пациенти

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

Пациенти със спешни животозастрашаващи системни гъбични инфекции:

Поради фармакокинетичните си свойства (вж. точка 5.2), Orungal капсули не се препоръчват 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, лекуващият лекар трябва да оцени нуждата от поддържащо лечение.

Кръстосана свръхчувствителност:

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

Невропатия:

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

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 Orungal капсули.

Загуба на слуха

Съобщава се за преходна 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

1. Лекарства, повлияващи абсорбцията на итраконазол:

Лекарства намаляващи стомашния ацидитет нарушават абсорбцията на итраконазол от Orungal капсули (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

2. Лекарства, повлияващи метаболизма на итраконазол:

Итраконазол се метаболизира главно чрез цитохром 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, фенobarбитал 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 метаболитизират от ензимите от групата на цитохром 3A. Това може да доведе до засилване 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



ORUNGAL® капсули – Кратка характеристика на продукта

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.

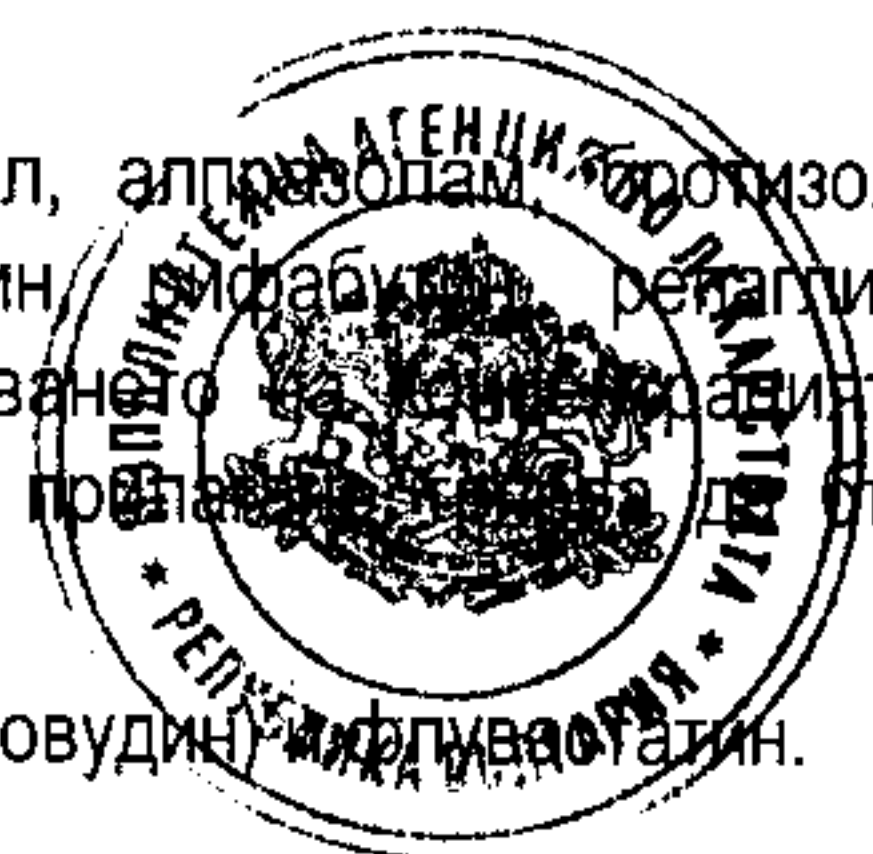
Примери:

- 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 Orungal 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.
 - CYP3A4 метаболитизирани 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 метаболитизира 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 бусульфат, доцетаксел, триметрексат и винка алкалоиди;
 - CYP3A4 метаболитизирани блокери на калциевите канали като дихидропиридин и верапамил;
 - някои имunosупресиращи агенти: циклоспорин, такролимус, рапамицин (известен и като сиролим);
 - CYP3A4 метаболитизирани HMG-CoA редуктазни инхибитори като аторвастатин.
 - някои глюкокортикостероиди като битезонид, дексаметазон, флутиказон и метилпреднизолон;
 - дигоксин (чрез инхибиране на Р-гликопротеина)
 - други: карбамазепин, цилостазол, буспирон, алфентанил, алпрозолам, триазолам, мидазолам IV, дисопирамид, елетриптан, халофантрин, мифегристин, ребагинид, фентанил, ебастин, ребоксетин. Значението на повишаването на концентрацията и клиничният смисъл на тези промени при едновременно приложение трябва да бъдат установени.

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



ORUNGAL® капсули – Кратка характеристика на продукта

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

4. 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:

Ogungal 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. точка 4.3. Противопоказания).

При проучвания върху животни итраконазол е показал токсичност по отношение на репродуктивността (вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Има ограничена информация за употреба на Ogungal 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 мултипликни малформации. Не е установена причинна връзка с Ogungal капсули.

Няма епидемиологични данни, показващи повишен риск от малформации при прилагане на Ogungal 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 Ogungal капсули трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до първата менструация след спиране на лечението с Ogungal капсули.

Кърмене:

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

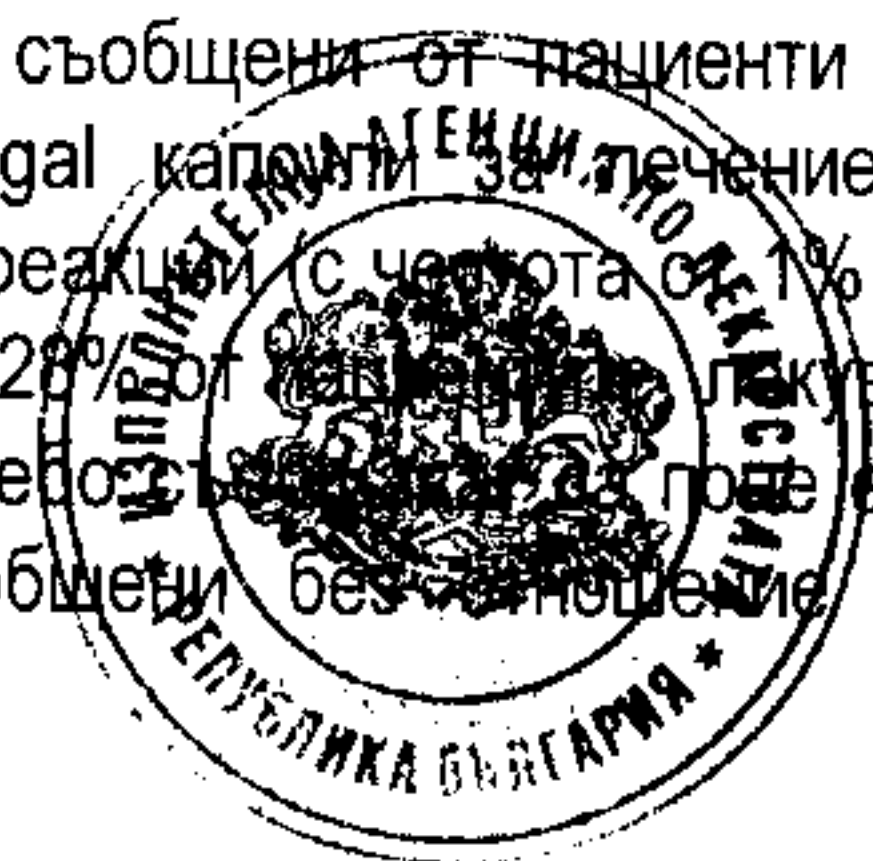
4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Не е приложимо.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Клинични проучвания:

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции, съобщени от пациенти при клинични проучвания (обобщени данни), проведени с Ogungal капсули за лечение на дерматомикози и онихомикози. Включени са всички нежелани реакции (с честота от 1% или повече), съобщени при пациентите, лекувани с Ogungal. Около 28% от пациентите, лекувани с Ogungal капсули и около 23% от пациентите, приемали плацебо, са имали поне една нежелана реакция. Съобщените нежелани реакции са обобщени без отношение към



ORUNGAL® капсули– Кратка характеристика на продукта

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 Orungal капсули с честота $\geq 1\%$.

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

Постмаркетингови проучвания:

Нежеланите реакции съобщавани спонтанно повреме на постмаркетинговия опит при употребата на Orungal (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 $< 1/10$)
- 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 кръвта и лимфната система

- Много рядко: левкопения, неутропения, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система



- Много рядко: серумна болест, ангионевротичен едем, анафилаксия, анафилактични и алергични реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето

- Много рядко: хипертриглицеридемия, хипокалиемия.

Нарушения на нервната система

- Много рядко: периферна невропатия, парестезия, хипоестезия, главоболие, замаяност.

Нарушения на очите

- Много рядко: зрителни смущения, вкл. неясно и раздвоено виждане.

Нарушения на ухото и лабиринта

- Много рядко: шум в ушите, временна или постоянна загуба на слуха.

Сърдечни нарушения

- Много рядко: застойна сърдечна недостатъчност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Много рядко: белодробен оток.

Стомашно-чревни нарушения

- Много рядко: коремна болка, повръщане, диспепсия, гадене, диария, запек, нарушение на вкуса.

Хепато-билиарни нарушения

- Много рядко: сериозна хепатотоксичност (вкл. някои случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност), хепатит, обратимо повишаване стойностите на чернодробните ензими.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Много рядко: токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, уртикария, алопеция, фотосензитивност, обрив, сърбеж.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Много рядко: миалгия, атралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Много рядко: често уриниране, инконтиненция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

- Много рядко: менструални смущения, еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Много рядко: оток.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма данни за предозирание.



В случай на предозиране 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 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* от 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 marneffe* както и различни други дрожди и гъбички.

Candida krusei, *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.*

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 14α-деметилаза, точкови мутации на ERG11, които водят до повишен таргетен афинитет и/или свръхексперсия на транспортер, водещи до повишен афинитет. 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 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_{max} около 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml и 2 µg/ml след перорално приложение на 100 mg веднъж дневно, 200 mg веднъж дневно и 200 mg 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.

Специални групи население

Чернодробно увреждане:

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. На 12 пациенти с цироза и шест здрави контролни индивиди 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 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 не-неопластичните, хронични възпалителни реакции в съединителната тъкан като следствие от повишените нива на холестерола, както и холестероза на съединителната тъкан.

ORUNGAL® капсули– Кратка характеристика на продукта

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 соматра на големите кости, както и повишаване чупливостта на костите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Захарни сфери

Хипромелоза

Макрогол F78

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

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не е приложимо.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Да се пази на място, недостъпно за деца.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

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

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ / И РАБОТА

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010302



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

Дата на първо разрешение: 09.03.1995 год.

Дата на последно подновяване: 11.04.2006 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
02/2008

