

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORUNGAL 100 mg capsules, hard  
ОРУНГАЛ 100 mg капсули, твърди

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg итраконазол (*itraconazole*) под формата на пелети и се предлага със синьо непрозрачно капаче и розово прозрачно тяло.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

ОРУНГАЛ капсули е показан за лечение на:

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За оптимално резорбиране е особено важно ОРУНГАЛ капсули да се приемат непосредствено след хранене.

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010302
Разрешение №	21446 / 13. 03. 2013
Одобрение №	...../.....



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	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 при перорално приложение 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 лечението							
		При пулсовата терапия се приемат по две 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 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 <sup>1</sup>	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: 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 дневно – 200 mg два пъти дневно.	6 месеца	
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	

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

### Специални популации

#### Педиатрична популация

Данните за употреба на ОРУНГАЛ капсули при деца са ограничени. Не се препоръчва приложението на ОРУНГАЛ капсули при педиатрични пациенти, освен ако не е установено, че





очакваната полза надвишава възможните рискове (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните данни за употребата на ОРУНГАЛ капсули при пациенти в старческа възраст са ограничени. Препоръчва се ОРУНГАЛ капсули да се прилагат при тези пациенти само ако е установено, че очакваната полза надвишава възможните рискове. Като цяло, препоръчва се изборът на доза при пациенти в старческа възраст да се има предвид на фона на зачестилите случаи на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и на съпътстващите заболявания или друга лекарствена терапия (вж. точка 4.4).

#### *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).

#### *Употреба при пациенти с бъбречно увреждане:*

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Експозицията на итраконазол може да е по-ниска при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти и може да се обмисли промяна на дозата.

### **4.3 Противопоказания**

- ОРУНГАЛ капсули са противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към итраконазол или някое от помощните вещества.
- Противопоказано е едновременното прилагане на ОРУНГАЛ капсули с редица субстрати на CYP3A4. Повишените плазмени концентрации на тези лекарства, получени в резултат на едновременното приложение с итраконазол, може да доведат до засилване или удължаване както на терапевтичните, така и на нежеланите ефекти до такава степен, че да възникне потенциално сериозна ситуация. Например повишените плазмени концентрации на някои от тези лекарства може да доведат до удължаване на QT интервала и вентрикуларни тахиаритмии, включително и появата на torsade de pointes, което е потенциално фатална аритмия. Конкретните примери са посочени в точка 4.5.
- ОРУНГАЛ 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).
- ОРУНГАЛ капсули не трябва да се употребяват по време на бременност (освен при животозастрашаващи случаи) (вж. точка 4.6).

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 ОРУНГАЛ за интравенозно приложение при здрави доброволци, е наблюдавано преходно асимптоматично намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера. Този ефект преминава преди следващата инфузия. Клиничната значимост на тези наблюдения при перорално приложение е неизвестна.

Итраконазол е показал негативен инотропен ефект и има съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при употреба на ОРУНГАЛ 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.

ОРУНГАЛ 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 ОРУНГАЛ капсули трябва да се преустанови.

Блокерите на калциевите канали могат да имат негативен иноторопен 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.

#### *Потенциал за взаимодействия*

Едновременното приложение на конкретни лекарства с итраконазол може да доведе до промени в ефикасността на итраконазол и/или на едновременно прилаганото лекарство, животозастрашаващи ефекти и/или внезапна смърт. Лекарствата, които са противопоказани, не се препоръчват или се препоръчват за приложение с повишено внимание в комбинация с итраконазол, са изброени в точка 4.5.

#### *Кръстосана свръхчувствителност*

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

#### *Невропатия*

Ако възникне невропатия, която може да се дължи на ОРУНГАЛ капсули, лечението трябва да се прекрати.

#### *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 и 4.5). Загубата на слуха обикновено преминава при спиране на лечението, но при някои пациенти може да се задържи.

#### *Кръстосана резистентност*

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

#### *Взаимозаменяемост*

Не се препоръчва ОРУНГАЛ капсули и ОРУНГАЛ перорален разтвор да се прилагат като взаимозаменяеми лекарствени продукти. Това се дължи на факта, че при една и съща доза експозицията на лекарството е по-голяма при пероралния разтвор отколкото при капсулите.

#### *Ефекти върху черния дроб*





Има много редки съобщения за сериозна хепатотоксичност, включително и някои случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, възникнали при употреба на ОРУНГАЛ капсули. Някои от тези случаи включват пациенти с данни за предишно чернодробно заболяване, със сериозни заболявания, лекувани за системни инфекции и приемащи други хепатотоксични лекарства. Някои пациенти нямат рискови фактори за чернодробно заболяване. Някои от случаите са наблюдавани по време на първия месец от лечението, включително през първата седмица. При пациенти, приемащи ОРУНГАЛ капсули, трябва да се извършва проследяване на чернодробните функции. Пациентите трябва да са инструктирани да се свързват своевременно със своите лекари при поява на признаци и симптоми, които могат да са проява на хепатит като анорексия, гадене, повръщане, слабост, коремна болка или потъмняване на урината. При такива пациенти лечението трябва да бъде преустановено незабавно и да продължи наблюдаването на чернодробните функции.

Съществуват ограничени данни за приложението на перорален итраконазол при пациенти с чернодробно увреждане. Лекарството трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация от пациенти. Препоръчва се пациенти с увредена чернодробна функция да се проследяват внимателно, когато употребяват итраконазол. Препоръчва се да се отчете продължителният период на полуелиминирание на итраконазол, наблюдаван в клиничното изпитване с единична перорална доза итраконазол капсули при пациенти с цироза, когато се взема решение за започване на терапия с други лекарства, метаболизирани от СУРЗА4. При пациенти с повишени или абнормни стойности на чернодробните ензими или активно чернодробно заболяване, както и при пациенти с анамнеза за чернодробна токсичност при прием на други лекарства лечението с ОРУНГАЛ е крайно нежелателно, освен ако случаят не е сериозна или животозастрашаваща ситуация, при която очакваната полза надвишава риска. Препоръчва се проследяване на чернодробните ензими при пациенти с предходни аномалии на чернодробната функция или такива с анамнеза за чернодробна токсичност при прием на други лекарства. (вж. точка 5.2)

#### *Понижена стомашна киселинност:*

Резорбцията на итраконазол от ОРУНГАЛ капсули е нарушена при намалена стомашна киселинност. При пациенти с понижена стомашна киселинност, независимо дали в резултат на заболяване (например пациенти с ахлорхидрия) или на съпътстващо лечение (например пациенти, които приемат лекарства, понижаващи стомашната киселинност), се препоръчва ОРУНГАЛ капсули да се приема с киселинообразуваща напитка (като недietetична кола). Трябва да се следи противогъбичното действие и дозата на итраконазол да се увеличи, колкото е необходимо (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Данните за употреба на ОРУНГАЛ капсули при деца са ограничени. Употребата на ОРУНГАЛ капсули при деца не се препоръчва, освен ако очакваната полза надвишава възможните рискове.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Клиничните данни за употребата на ОРУНГАЛ капсули при пациенти в старческа възраст са ограничени. Препоръчва се ОРУНГАЛ капсули да се прилагат при тези пациенти само ако е установено, че очакваната полза надвишава възможните рискове. Като цяло, препоръчва се изборът на доза при пациенти в старческа възраст да се има предвид на фона на зачестилите случаи на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и на съпътстващите заболявания или друга лекарствена терапия.

#### *Бъбречно увреждане*

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Експозицията на итраконазол може да е по-ниска при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Трябва да се подхожда с внимание при прилагане на това лекарство при такива пациенти и може да се обмисли промяна на дозата.

#### *Имунокомпрометирани пациенти*



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

*Пациенти със спешни животозастрашаващи системни гъбични инфекции*

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

*Пациенти със СПИН*

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Итраконазол се метаболизира главно чрез CYP3A4. Други вещества, които имат същия метаболитен път или изменят действието на CYP3A4, може да повлияят фармакокинетиката на итраконазол. Аналогично итраконазол може да промени фармакокинетиката на други вещества, имащи същия метаболитен път. Итраконазол е мощен инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеин. В случай на съпътстващо лечение се препоръчва да се направи справка с кратката характеристика на продукта за съответното лекарство относно наличие на информация за пътя на метаболизиране и евентуалната нужда от промяна на дозите.

*Лекарства, които може да понижат плазмените концентрации на итраконазол*

Лекарства, които понижават стомашната киселинност (например такива, които неутрализират киселините, като алуминиев хидроксид или които потискат киселинната секреция като H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа), увреждат абсорбцията на итраконазол от итраконазол капсули. Препоръчва се тези лекарства да се употребяват с повишено внимание, когато се прилагат едновременно с итраконазол капсули:

- Препоръчва се итраконазол да се прилага с киселинообразуваща напитка (като недietetична кола) при съпътстващо лечение с лекарства, понижавачи стомашната киселинност.
- Препоръчва се лекарствата, неутрализиращи киселините (например алуминиев хидроксид), да се прилагат минимум 1 час преди или 2 часа след приема на ОРУНГАЛ капсули.
- При едновременно приложение се препоръчва да се следи противогъбичното действие и дозата на итраконазол да се увеличи, колкото е необходимо.

Едновременното приложение на итраконазол с мощни ензимни индуктори на CYP3A4 може да понижи бионаличността на итраконазол и хидроксиитраконазол дотолкова, че ефикасността може значително да намалее. Примерите включват:

- Антибактериални средства: изониазид, рифабутин (вж. също „Лекарства, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени от итраконазол”), рифампицин.
- Антиконвулсивни средства: карбамазепин (вж. също „Лекарства, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени от итраконазол”), фенобарбитал, фенитоин.
- Антивирусни средства: ефавиренц, невирапин.

Затова не се препоръчва приложението на мощни ензимни индуктори на CYP3A4 с итраконазол. Препоръчва се употребата на тези лекарства да се избягва 2 седмици преди и по време на лечението с итраконазол, освен ако ползите не надвишават потенциалния риск от понижаване ефикасността на итраконазол. При едновременно приложение се препоръчва да се следи противогъбичното действие и дозата на итраконазол да се увеличи, колкото е необходимо.





*Лекарства, които може да повишат плазмените концентрации на итраконазол*  
Мощните инхибитори на CYP3A4 може да повишат бионаличността на итраконазол.  
Примерите включват:

- Антибактериални средства: ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин.
- Антивирусни средства: дарунавир, подсилен с ритонавир, фозампренавир, подсилен с ритонавир, индинавир и ритонавир (вж. също „Лекарства, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени от итраконазол“),

Препоръчва се тези лекарства да се употребяват с повишено внимание, когато се прилагат едновременно с итраконазол капсули. Препоръчва се пациентите, които трябва да приемат итраконазол едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4, да се следят отблизо за признаци или симптоми на засилени или продължителни фармакологични ефекти на итраконазол и дозата на итраконазол да се намали, колкото е необходимо. Препоръчва се, когато е целесъобразно, да се измерват плазмените концентрации на итраконазол.

*Лекарства, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени от итраконазол*  
Итраконазол и неговият основен метаболит хидроксиитраконазол могат да инхибират метаболизма на лекарства, метаболизирани от CYP3A4, както и лекарствения транспорт на Р-гликопротеин, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства и/или техния активен метаболит/метаболити, когато се прилагат с итраконазол. Повишените плазмени концентрации може да засилят или удължат както терапевтичните, така и нежеланите ефекти на тези лекарства. CYP3A4-метаболизирани лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, може да са противопоказани с итраконазол, тъй като комбинацията може да доведе до венетрикуларни тахикардии, включително и появата на torsade de pointes, което е потенциално фатална аритмия. След преустановяване на лечението плазмените концентрации на итраконазол се понижават почти до неоткриваеми нива в рамките на 7-14 дни в зависимост от дозата и продължителността на лечението. При пациенти с чернодробна цироза или участници в проучвания, приемащи инхибитори на CYP3A4, спадът в плазмените концентрации може да бъде дори по-постепенен. Това е особено важно при започване на терапия с лекарства, чийто метаболизъм се повлиява от итраконазол.

*Взаимодействащите лекарства са разделени на следните категории:*

- „Противопоказани лекарства“: При никакви обстоятелства това лекарство не трябва да се прилага едновременно с итраконазол, както и до 2 седмици след преустановяване на лечението с итраконазол.
- „Лекарства, които не се препоръчват“: Препоръчва се употребата на лекарството да се избягва по време на и до 2 седмици след преустановяване на лечението с итраконазол, освен ако ползите не надвишават потенциално повишения риск от нежелани реакции. Ако едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване за признаци и симптоми на засилени или продължителни ефекти или нежелани реакции на взаимодействащото лекарство, а дозата му да се намали или прекрати, когато е необходимо. Препоръчва се, когато е целесъобразно, да се измерват плазмените концентрации.
- „Лекарства, които се прилагат с повишено внимание“: Препоръчва се внимателно проследяване, когато лекарството се прилага едновременно с итраконазол. При едновременно приложение се препоръчва пациентите да се проследяват отблизо за признаци и симптоми на засилени или продължителни ефекти или нежелани реакции на взаимодействащото лекарство, а дозата му да се намали, колкото е необходимо. Препоръчва се, когато е целесъобразно, да се измерват плазмените концентрации.

Примери за лекарства, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол, представени по лекарствен клас с препоръка относно едновременното им приложение с итраконазол:





Лекарствен клас	Противопоказани лекарства	Лекарства, които не се препоръчват	Лекарства, които се прилагат с повишено внимание
Алфа блокери		тамсулозин	
Аналгетици	левацетилметадол (левометадил), метадон	фентанил	алфентанил, интравенозен и сублингвален бупренорфин, оксикодон
Антиаритмични средства	дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		дигоксин
Антибактериални средства		рифабутин <sup>a</sup>	
Антикоагуланти и антитромбоцитни средства		ривароксабан	кумарини, цилостазол, дабигатран
Антиконвулсивни средства		карбамазепин <sup>a</sup>	
Антидиабетични средства			репаглинид, саксаглиптин
Антихелминтни и антипротозойни средства	халофантрин		празиквантел
Антихистаминови препарати	астемизол, мизоластин, терфенадин		ебастин
Антимигренозни средства	ергот алкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин, метилергометрин (метилергоновин)		елетриптан
Антинеопластични средства	иринотекан	дазатиниб, нилотиниб, трабектедин	бортезомиб, бусулфан, доцетаксел, ерлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, винка алкалоиди
Антипсихотични, анксиолитични и сънотворни средства	луразидон, перорален мидазолам, пимозид, сертиндол, триаолоам		алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, халоперидол, интравенозен мидазолам, пероспирон кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Антивирусни средства			маравирок,



Лекарствен клас	Противопоказани лекарства	Лекарства, които не се препоръчват	Лекарства, които се прилагат с повишено внимание
			индинавир <sup>b</sup> , ритонавир <sup>b</sup> , саквинавир
Бета блокери			надолол
Блокери на калциевите канали	бепридил, фелодипин, лерканидипин, низолдипин		други дихидропиридили, включително верапамил
Средства за лечение на сърдечносъдовата система, разни	ивабрадин, ранолазин	алискирен	
Диуретични средства	еплеренон		
Средства за лечение на стомашно-чревния тракт	цизаприд		апрепитант, домперидон
Имуносупресивни средства		еверолимус	будезонид, циклезонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (също известен като сиролимус), такролимус, темсиролимус
Средства, регулиращи серумните липиди	ловастатин, симвастатин		аторвастатин
Средства за лечение на дихателната система		салметерол	
SSRI, трициклици и свързани с тях антидепресанти			ребоксетин
Урологични средства		варденафил	фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Други	колхицин, при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане	колхицин	алитретиноин (перорална форма), цинакалцет, мозаваптан, толваптан

<sup>a</sup> Вижте също „Лекарства, които може да понижат плазмените концентрации на итраконазол“

<sup>b</sup> Вижте също „Лекарства, които може да повишат плазмените концентрации на итраконазол“

Лекарства, чиито плазмени концентрации може да бъдат понижени от итраконазол  
Едновременното приложение на итраконазол с нестероидното противовъзпалително средство мелоксикам може да понижи плазмените концентрации на мелоксикам. Препоръчва се мелоксикам да се употребява с повишено внимание, когато се прилага едновременно с



итраконазол и неговите ефекти или нежелани реакции да се следят. Препоръчва се дозата на мелоксикам да се промени, когато се прилага едновременно с итраконазол.

#### *Педиатрична популация*

Проучвания на взаимодействията са проведени само при възрастни.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### *Бременност*

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

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

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

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

#### *Жени в детеродна възраст*

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

#### *Кърмене*

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

#### *Фертилитет*

Относно информация за фертилитета при животни, свързана с итраконазол (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са проведени проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе предвид възможността за нежелани реакции като замаяност, нарушено зрение и загуба на слуха (вж. точка 4.8), които може да се появят в даден момент.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### *Обобщение на профила на безопасност*

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при лечение със ОРУНГАЛ капсули, наблюдавани в клинични изпитвания и/или от спонтанни доклади, са главоболие, коремна болка и гадене. Най-сериозните НЛР са сериозни алергични реакции, сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност/белодробен оток, панкреатит, сериозна хепатотоксичност (включително няколко случая на фатална остра чернодробна недостатъчност) и сериозни кожни реакции. Вижте подточка „Списък с нежеланите реакции в





табличен вид” относно тяхната честота и други наблюдавани НЛР (вж. точка 4.4 за допълнителна информация относно други сериозни нежелани реакции).

*Списък на нежеланите реакции в табличен вид*

Нежеланите лекарствени реакции в следващата таблица са получени от открити и двойно-слепи клинични изпитвания с ОРУНГАЛ капсули, в които са участвали 8499 пациенти, лекувани за дерматомикози и онихомикози и от спонтанни доклади.

В таблицата по-долу са представени нежелани лекарствени реакции (НЛР) по системно-органен клас. Във всеки един системно-органен клас НЛР са представени по категория честота съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Нежелани лекарствени реакции</b>	
<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести</i>	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, ринит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Редки</i>	Левкопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>Нечести</i>	Свръхчувствителност*
<i>Редки</i>	Серумна болест, ангионевротичен оток, анафилактична реакция
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Редки</i>	Хипертриглицеридемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Чести</i>	Главоболие
<i>Редки</i>	Парестезия, хипоестезия, дизгеузия
<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Редки</i>	Зрителни нарушения (включително диплопия и замъглено зрение)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Редки</i>	Преходна или трайна загуба на слуха*, тинитус
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Редки</i>	Застойна сърдечна недостатъчност*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Редки</i>	Диспнея
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Чести</i>	Коремна болка, гадене
<i>Нечести</i>	Диария, повръщане, запек, диспепсия, флатуленция
<i>Редки</i>	Панкреатит
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
<i>Нечести</i>	Абнормна чернодробна функция
<i>Редки</i>	Сериозна хепатотоксичност (включително няколко случая на фатална остра чернодробна недостатъчност*, хипербилрубинемия)



<b>Нежелани лекарствени реакции</b>	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Нечести</i>	Уртикария, обрив, пруритус
<i>Редки</i>	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson), остра генерализирана екзантематозна пустулоза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, алопеция, фоточувствителност
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Редки</i>	Полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечести</i>	Менструални нарушения
<i>Редки</i>	Еректилна дисфункция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Редки</i>	Оток
<b>Изследвания</b>	
<i>Редки</i>	Повишена кръвна креатин фосфокиназа

\*вж. точка 4.4.

#### *Описание на избрани нежелани реакции*

По-долу следва списък с НЛР, свързани с итраконазол, които са съобщени в клинични изпитвания на ОРУНГАЛ перорален разтвор и ОРУНГАЛ за интравенозно приложение, изключващи НЛР термина „Възпаление на мястото на инжектиране“, който е специфичен за инжекционния път на въвеждане.

**Нарушения на кръвта и лимфната система:** гранулоцитопения, тромбоцитопения

**Нарушения на имунната система:** анафилактична реакция

**Нарушения на метаболизма и храненето:** хипергликемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия

**Психични нарушения:** чувство на обърканост

**Нарушения на нервната система:** периферна невропатия\*, замаяност, сънливост, тремор

**Сърдечни нарушения:** сърдечна недостатъчност, левокамерна сърдечна недостатъчност, тахикардия

**Съдови нарушения:** хипертония, хипотония

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:** белодробен оток, дисфония, кашлица

**Стомашно-чревни нарушения:** стомашно-чревно нарушение

**Хепато-билиарни нарушения:** чернодробна недостатъчност\*, хепатит, жълтеница

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** еритематозен обрив, хиперхидроза

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:** миалгия, артралгия

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:** бъбречно увреждане, уринарна инконтиненция

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:** генерализиран оток, оток на лицето, болка в гърдите, пирексия, болка, умора, треска

**Изследвания:** повишени стойности на аланин аминотрансфераза, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта, повишени стойности на лактат дехидрогеназа в кръвта, повишени стойности на урея в кръвта, повишени стойности на гама-глутамилтрансфераза, повишени стойности на чернодробни ензими, абнормни резултати от анализ на урината

#### *Педиатрична популация*

Безопасността на ОРУНГАЛ капсули е оценена при 165 деца на възраст от 1 до 17 години, участвали в 14 клинични изпитвания (4 двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания,



9 открити изпитвания и 1 изпитване с открита фаза, последвана от двойно-сляпа фаза). Тези пациенти са приели минимум 1 доза ОРУНГАЛ капсули за лечение на гъбични инфекции, от което са събрани данни за безопасност.

Въз основа на сборните данни за безопасност от тези клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при деца са: главоболие (3,0%), повръщане (3,0%), коремна болка (2,4%), диария (2,4%), абнормна чернодробна функция (1,2%), хипотония (1,2%), гадене (1,2%) и уртикария (1,2%). В общ план характерът на НЛР при деца е сходен с наблюдавания при възрастни пациенти, но честотата е по-голяма при децата.

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми и признаци*

В общ план нежеланите събития, съобщавани при предозиране с итраконазол, са сходни с докладваните при нормалната му употреба (вж. точка 4.8).

##### *Лечение*

В случай на предозиране пациентите трябва да се лекуват симптоматично с поддържащи мерки. 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

##### Механизъм 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.

##### Фармакодинамични ефекти

###### *Микробиология*

Итраконазол е триазолов дериват с широк спектър на действие.

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  $\leq 0,125$ ; чувствителност, зависима от дозата 0,25-0,5 и резистентност  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ . 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  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Те включват:

дерматофити (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дрожди (*Candida spp.*, вкл. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, вкл. *H. capsulatum*; *Paracoccinoides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*





*Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* 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 14 $\alpha$ -деметилаза, точкови мутации на ERG11, които водят до намален таргетен афинитет и/или свръхекспресия 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

Пикови плазмени концентрации на итраконазол се достигат за 2-5 часа след перорално приложение. Като следствие от нелинейните фармакокинетични свойства итраконазол се натрупва в плазмата след многократно приложение. Стабилни концентрации обикновено се достигат за около 15 дни със стойности на  $C_{max}$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ , 1,1  $\mu\text{g/ml}$  и 2,0  $\mu\text{g/ml}$  след перорално приложение съответно на 100 mg веднъж дневно, 200 mg веднъж дневно и 200 mg два пъти дневно. Терминалният полуживот на итраконазол обикновено варира от 16 до 28 часа след еднократна доза и се увеличава до 34-42 часа след повторно приложение. След преустановяване на лечението плазмените концентрации на итраконазол се понижават до почти неоткриваеми нива в рамките на 7-14 дни в зависимост от дозата и продължителността на лечението. Средният общ плазмен клирънс на итраконазол след интравенозно приложение е 278 ml/min. Клирънсът на итраконазол се понижава при по-високи дози в резултат на механизма на насищане на неговия чернодробен метаболизъм.

### Абсорбция

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

Абсорбцията на итраконазол капсули е намалена при пациенти с понижена стомашна киселинност, каквито са пациентите, приемащи лекарства за потискане на киселинната секреция (например  $H_2$  рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа) или пациенти с ахлорхидрия, предизвикана от някои заболявания (вж. точки 4.4 и 4.5). Абсорбцията на итраконазол в условия на гладуване при тези пациенти се увеличава, когато ОРУНГАЛ капсули се прилага с киселинообразуваща напитка (като недиеетична кола). Когато ОРУНГАЛ капсули се прилага като еднократна доза от 200 mg в условия на гладуване с недиеетична кола след предварително лечение с  $H_2$  рецепторния антагонист ринатидин, абсорбцията на итраконазол е сходна с наблюдаваната, когато ОРУНГАЛ капсули се прилагат самостоятелно (вж. точка 4.5).

Експозицията на итраконазол е по-ниска при капсулите, отколкото при пероралния разтвор, приложени в еднакви дози (вж. точка 4.4).

### Разпределение



По-голямата част итраконазол в плазмата се свързва с протеините (99,8%) като основно свързващият компонент е албумин (99,6% за хидрокси-метаболизма). 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, а усвояването му в кератин-съдържащите тъкани и по-специално в кожата – до 4 пъти по-високо. Концентрациите в гръбначномозъчната течност са много по-ниски, отколкото в плазмата, но лекарството демонстрира ефикасност срещу инфекциите, налични в ликвора.

#### **Биотрансформация**

Итраконазол се метаболизира в голяма степен в черния дроб до множество метаболити. *In vitro* проучванията показват, че CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на итраконазол. Главен метаболит е хидроксиитраконазол, чиято антимиотична активност *in vitro* е сравнима с тази на итраконазол, като плазмените концентрации на този метаболит са около два пъти по-високи от тези на итраконазол.

#### **Елиминиране**

Итраконазол се екскретира главно като неактивни метаболити с урината (35%) и с фекалиите (54%) за една седмица след доза перорален разтвор. Бъбречната екскреция на итраконазол и активния метаболит хидроксиитраконазол съставляват по-малко от 1% от интравенозната доза. В зависимост от пероралната доза, маркирана с радиоактивен изотоп, фекалната екскреция на непроменено лекарство варира от 3% до 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 популации**

##### **Чернодробно увреждане**

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. Проведено е фармакокинетично проучване при 6 здрави индивиди и 12 пациента с цироза, на които е приложена еднократна доза итраконазол от 100 mg като капсула. При пациентите с цироза, сравнени със здравите индивиди, се наблюдава статистически значимо понижено средно време на  $C_{max}$  (47%) и двукратно увеличение в елиминационния полуживот ( $37 \pm 17$  часа спрямо  $16 \pm 5$  часа) на итраконазол. Цялостната експозиция на итраконазол обаче, 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 (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### **Бъбречно увреждане**

Налични са ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Проведено е фармакокинетично проучване с еднократна доза итраконазол от 200 mg (4 капсули от по 50 mg) в три групи пациенти с бъбречно увреждане (уремия: n=7; хемодиализа: n=7; и постоянна амбулаторна перитонеална диализа: n=5). При уремичните пациенти със среден креатининов клирънс от  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  експозицията, базирана на AUC стойностите, е леко понижена в сравнение с показателите на нормалната популация. В това проучване не е демонстриран значителен ефект на хемодиализата или постоянната амбулаторна перитонеална диализа върху фармакокинетиката на итраконазол ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , и AUC<sub>0-8h</sub>). Профилите на кривата плазмена концентрация/време варират широко сред пациентите в трите групи.





След еднократно интравенозно приложение средните терминални полуживоти на итраконазол при пациенти с леко (определено в това проучване като CrCl 50-79 ml/min), умерено (определено в това проучване като CrCl 20-49 ml/min) и тежко бъбречно увреждане (определено в това проучване като CrCl <20 ml/min) са сходни с тези при здравите индивиди (граница от средно 42-49 часа спрямо 48 часа съответно при пациенти с бъбречно увреждане и здрави индивиди). Цялостната експозиция на итраконазол, базирана на AUC стойностите, е понижена при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане с приблизително 30% и 40% в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

Няма налични данни за дългосрочно приложение на итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Диализата няма ефект върху полуживота и клирънса на итраконазол и хидроксиитраконазол (вж. точки 4.2 и 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Съществуват ограничени фармакокинетични данни за приложението на итраконазол в педиатричната популация. Проведени са клинични фармакокинетични проучвания с итраконазол капсули, перорален разтвор и интравенозна форма при деца и юноши на възраст между 5 месеца и 17 години. Индивидуалните дози на капсулите и пероралния разтвор варират от 1,5 до 12,5 mg/kg на ден, приложени веднъж или два пъти дневно. При една и съща дневна доза приложението два пъти дневно, сравнено с веднъж дневно, дава пикови и минимални концентрации, сходни с тези на приложението веднъж дневно при възрастни. Не се наблюдава значителна възрастова зависимост при AUC стойностите и общ телесен клирънс на итраконазол, но се отбелязват слаби връзки между възрастта и обема на разпределение на итраконазол,  $C_{max}$  и терминалната скорост на елиминиране. Открива се връзка между очевидния клирънс и обема на разпределение на итраконазол и телесното тегло.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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 перорално 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 вакуолизация на хепатоцитите, впоследствие 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.

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 *zona compacta* на големите кости, както и повишаване чупливостта на костите.

#### *Карциногенност и мутагенност*

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





Няма показания за мутагенен потенциал на итраконазол.

#### *Репродуктивна токсикология*

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.

#### *Фертилитет*

Няма доказателства за първично въздействие върху фертилитета при лечение с итраконазол.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захарни сфери (съставени от захароза, царевично нишесте и пречистена вода)

Хипромелоза

Макрогол

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30° С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

ОРУНГАЛ представлява розово-сини капсули със синьо непрозрачно капаче и розово прозрачно тяло, съдържащи 100 mg итраконазол, опаковани в блистери по 5 капсули. Всяка картонена опаковка съдържа 3 блистера с общо 15 капсули.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Johnson & Johnson d.o.o.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Словения

Тел.:+386 1 401 1800

Факс:+386 1 401 1801



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20010302

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

Дата на първо разрешаване: 26 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 27 май 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2012

