

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ОРУНГАЛ® 100 mg капсули.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја капсула содржи 100 mg итраконазол.

За ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврди капсули.

Капсули (Големина 0): непросирно плаво капаче и розево просирно телово форма на обложени топченца.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

1. Вулвовагинална кандидијаза.
2. Pityriasis versicolor.
3. Дерматофитози предизвикани од организми чувствителни на итраконазол (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) како на пр. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum.
4. Орофарингеална кандидијаза.
5. Онихомикоза предизвикана од дерматофити и/или квасници.
6. Третман на хистоплазмоза.
7. ОРУНГАЛ е индициран за системски фунгални инфекции кај кои анти-фунгалниот третман од прва линија се покажал како несоодветен или неефективен. Ова може да се должи на основната патолошка состојба, неосетливост кон патогенот или токсичноста на лекот.
 - Третман на аспергилоза и кандидијаза
 - Третман на криптококоза (вклучувајќи и криптокен менингит): кај имунокомпромитирани пациенти со криптококоза и кај сите пациенти со криптококоза на централен нервен систем.
 - Терапија на одржување за таларомикози (претходно познати како пеницилози) и хистоплазмози, само кај пациенти со СИДА.
 - Терапија на одржување на криптококален менингит само кај пациенти со СИДА, кога стандардната терапија се смета за несоодветна.

ОРУНГАЛ исто така е индициран и за профилакса на фунгални инфекции кај имунокомпромитирани пациенти со сериозна неутропенија кога стандардната терапија се смета за несоодветна.



4.2. Дозирање и начин на употреба

ОРУНГАЛ се користи за орална администрација и мора да се зема веднаш после јадење за максимална апсорпција. Капсулите мора да се проголтаат цели.

Третманот кај возрасни за секоја индикација треба да се одвива по следниов редослед:

Индикација	Доза	Забелешки
Вулвовагинална кандидијаза	200 mg два пати на ден, 1 ден	
Pityriasis versicolor	200 mg еднаш дневно, 7 дена	
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg еднаш дневно, 15 дена или 200 mg еднаш дневно, 7 дена	
Tinea pedis, tinea manuum	100 mg еднаш дневно, 30 дена	
Орофарингеална кандидијаза	100 mg еднаш дневно, 15 дена	Да се зголеми дозата до 200 mg еднаш дневно во тек на 15 дена кај пациенти со СИДА или неутропенични пациенти, бидејќи имаат нарушена апсорпција.
Онихомикоза (каде што се зафатени ноктите на нозете, со или без зафатеност на ноктите на рацете)	200 mg еднаш дневно, 3 месеци	

Кај кожни, вулвовагинални и орофарингеални инфекции, оптималниот клинички и миколошки ефект се постигнува после 1 – 4 недели по прекин на третманот, а при инфекции на ноктите, потребни се 6 – 9 месеци по прекинување на третманот. Тоа се должи на елиминацијата на итраконазол, која е поспора од кожата, ноктите и мукозните мембрани отколку елиминацијата од плазмата.

Должината на третманот на системските фунгални инфекции треба да биде водена од миколошкиот и клиничкиот одговор на терапијата:

Индикација	Доза ¹	Забелешки
Аспергилоза	200 mg еднаш дневно	Зголемете ја дозата до 200 mg, два пати дневно, во

		случај на инвазивна или дисеминирана болест
Кандидијаза	100 – 200 mg еднаш дневно	Зголемете ја дозата до 200 mg, два пати дневно, во случај на инвазивна или дисеминирана болест
Не-менингијална криптококоза	200 mg еднаш дневно	
Криптококен менингит	200 mg два пати дневно	
Хистоплазмоза	200 mg еднаш дневно - 200 mg два пати дневно	
Терапија за одржување на таларомикози (претходно познати како пеницилози) и хистоплазмози кај пациенти со СИДА	200 mg еднаш или два пати дневно се до опоравување на имуниот систем	Времетраењето на третманот треба да биде базирано на статусот на опоравувањето на имунитетот
Терапија на одржување на криптококален менингит кај пациенти со СИДА	200 mg два пати дневно се до опоравување на имуниот систем	Времетраењето на третманот треба да биде базирано на статусот на опоравувањето на имунитетот
Профилактика за фунгални инфекции кај имунокомпромитирани пациенти со сериозна неутропенија	200 mg два пати дневно се до опоравување на имуниот ситем	Времетраењето на третманот треба да биде базирано на статусот на опоравувањето на имунитетот. Започнете со терапија 1-3 дена пред или за време на започнување со хемотерапија се до решавање на проблемот со неутропенијата.

¹ Дозата и должината на третманот треба да се прилагоди според клиничкиот одговор (Видете дел 4.4).

Посебна популација

Деца

Клиничките податоци за употреба на ОРУНГАЛ капсули кај деца се ограничени. Не е препорачана употребата кај деца освен ако е утврдено дека потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Види дел 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост.

Постари пациенти



Клиничките податоци за употреба на ОРУНГАЛ капсули кај постари пациенти се ограничени. Употребата на ОРУНГАЛ капсули кај овие пациенти е препорачана само ако е утврдено дека потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Вообичаено, дозата кај постари пациенти треба да се прилагоди така што ќе се земат во предвид поголемата честота на намалена хепатална, бубрежна и срцева функција, како и истовремено присуство на друга болест или употреба на друга терапија. Види дел 4.4 *Посебни предупредувања и мерки на претпазливост.*

Бубрежно оштетување

Податоците за употреба на ОРУНГАЛ капсули кај пациенти со бубрежно оштетување се ограничени. Оралната биорасположливост на итраконазол може да биде пониска кај некои пациенти со бубрежна инсуфициенција. Потребно е големо внимание при употреба на овој лек кај овие пациенти и може да е потребно прилагодување на дозата.

Хепатално оштетување

Податоците за употреба на ОРУНГАЛ капсули кај пациенти со хепатално оштетување се ограничени. Потребно е посебно внимание кога лекот се употребува кај овие пациенти. (Види дел 5.2 *Фармакокинетски особини – посебна популација, пациенти со хепатално оштетување*).

4.3 Контраиндикации

- ОРУНГАЛ капсулите се контраиндицирани кај пациенти со позната пречувствителност кон лекот или кон неговите состојки.
- Коадминистрација на СУРЗА4 супстрати е контраиндицирана со ОРУНГАЛ капсулите (Види дел 4.4 и 4.5). Тука спаѓаат:

Аналгетици; Анестетици		
Ергот алкалоиди (пр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергометрин)		
Антибактериски агенси за системска примена; Анти-микобактериски агенси; Антимикотици за системска примена		
Изавуконазол		
Антихелминтици; Антипротозоици		
Халофантрин		
Антихистаминици за системска употреба		
Астемизол	Мизоластин	Терфенадин
Антинеопластични агенси		
Иринотекан	Венетоклакс (кај пациенти со хронична лимфоцитна леукемија за време на иницирачка/титрирачка/покачувачка фаза на венетоклакс)	
Антитромбични агенси		



Дабигатран	Тикагрелор	
Антивирални агенси за системска примена		
Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир (со или без Дасабувир)		
Кардиоваскуларен систем (Агенси кои делуваат врз Ренин-Ангиотензин системот; Антихипертензивни; Бета – блокатори; Блокатори на калциумови канали; Терапија за срце: Диуретици)		
Алискитер	Дронедарон	Нисолдипин
Бепридил	Еплеренон	Кинидин
Дисопирамид	Ивабрадин	Ранолазин
Дофетилид	Лерканидипин	Силденафил (пулмонарна хипертензија)
Гастроинтестинални лекови, вклучувајќи Антидијароици, Интестинални Антиинфламаторни/Антиинфективни агенси, Антиеметици и Антинаузеици, Лекови за констипација, Лекови за функционални ГИТ нарушувања		
Цисаприд	Домперидон	Налоксегол
Модифицирачки агенси на липиди		
Ловастатин	Ломитапид	Симвастатин
Психоаналептици, Психолептици (пр. антипсихотици, анксиолитици и хипнотици)		
Лурасидон	Пимозид	Сертиндол
Мидазолам (орален)	Кветапин	Триазолам
Уролошки агенси		
Аванафил	Дарифенацин	Солифенацин (кај пациенти со сериозно ренално оштетување или умерено до сериозно хепатално оштетување)
Дапоксетин	Фесотеродин (кај пациенти со умерено до сериозно ренално или хепатално оштетување)	Варденафил (кај пациенти постари од 75 години)
Мисцеланозни лекови и други супстанции		
Колхицин (кај пациенти со ренално или хепатално оштетување)	Елиглулат (кај пациенти кои се слаби метаболизери на CYP2D6 (PM), умерени метаболизери на CYP2D6 (IMs) или екстензивни метаболизери (EMs) кои земаат силен или умерен CYP2D6 инхибитор).	

- Покачување на плазма концентрациите на овие лекови, предизвикани од истовремена администрација со итраконазол, може да го зголеми или продолжи терапевтскиот ефект и на двата лекови и несаканите ефекти, до таков степен што може да се случат сериозни ситуации. Пр.: зголемување на плазма концентрациите на некои од овие лекови може да доведе до QT пролонгација и вентрикуларна тахиаритмија вклучувајќи и појава на torsade de pointes, потенцијална фатална аритмија. Некои од специфичните примери се наведени во дел 4.5 *Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции*.
- ОРУНГАЛ капсулите не треба да се администрираат кај пациенти со знаци за вентрикуларна дисфункција како што е конгестивна срцева инсуфициенција (КСИ) или со историја на КСИ, освен за третман на живото-загрозувачки или други сериозни инфекции. (Види дел 4.4)
- ОРУНГАЛ капсулите не смеат да се употребуваат во тек на бременост освен за третман на живото-загрозувачки случаи. (Види дел 4.6 *Плодност, бременост и доене*)
- Жените во репродуктивен период кога земаат ОРУНГАЛ капсули треба да користат контрацептиви. Треба да се продолжи со ефективна контрацепција сè до следниот менструален циклус по завршетокот на терапијата со ОРУНГАЛ.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Вкрстена пречувствителност

Не постојат информации во врска со вкрстена пречувствителност помеѓу итраконазол и други азолни антифунгални лекови. Потребно е внимателно пропишување на ОРУНГАЛ капсулите кај пациенти кои се пречувствителни на други азоли.

Срцеви ефекти

Во студија со здрави доброволци со ОРУНГАЛ и.в, забележано е транзиторно асимптоматско намалување на левата вентрикуларна ејекциона фракција; ова е решено пред следната инфузија. Клиничките податоци се непознати за овие наоди кај оралните формулации.

Покажано е дека итраконазол има негативен инотропен ефект и ОРУНГАЛ бил поврзан со случаи на конгестивна срцева инсуфициенција. Срцева инсуфициенција почесто е забележана при спонтано пријавување кај пациенти кои земале 400 mg вкупна дневна доза, отколку кај пациенти со пониска вкупна дневна доза, што наведува на тоа дека ризикот од срцева инсуфициенција може да се зголеми со зголемување на вкупната дневна доза на итраконазол.

ОРУНГАЛ не треба да се користи кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција или историја за конгестивна срцева инсуфициенција, освен ако користа јасно не го надминува ризикот. При индивидуалната корист/ризик проценка треба да се земат во предвид фактори како што се: тежината на индикацијата, дозата и должината на третманот (на пр. вкупната дневна доза) и индивидуалните ризик фактори за конгестивна срцева инсуфициенција. Овие ризик фактори вклучуваат срцево заболување, како исхемична и валвуларна

болест; значајна белодробна болест, како хронична опструктивна белодробна болест; и бубрежна инсуфициенција и други едематозни нарушувања. Таквите пациенти треба да бидат информирани за знаци и симптоми на конгестивна срцева инсуфициенција, да бидат внимателно лекувани и да бидат следени за знаци и симптоми на конгестивна срцева инсуфициенција во текот на третманот; доколку такви знаци или симптоми се јават во текот на третманот, ОРУНГАЛ треба да се прекине.

Блокаторите на калциумовите канали имаат негативни инотропни ефекти кои можат да бидат адитивни со оние на итраконазол. Итраконазол може да го инхибира метаболизмот на блокаторите на калциумовите канали. Затоа потребно е внимание при истовремена употреба на итраконазол и блокатори на калциумовите канали, бидејќи можна е појава на конгестивна срцева инсуфициенција (види дел 4.5 *Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција*).

Хепатални ефекти

Многу ретко при употреба на ОРУНГАЛ капсулите се јавиле случаи на сериозна хепатотоксичност, вклучувајќи неколку случаи на фатална акутна хепатална инсуфициенција. Повеќето од овие случаи се пациенти кои претходно имале нарушување на хепарот, а биле третирани за системски индикации, имале други значајни медицински состојби и/или земале други хепатотоксични лекови. Кај некои пациенти ризик факторите за хепатално заболување не биле очигледни. Некои од овие случаи се јавиле во текот на првиот месец од третманот, вклучувајќи некои во првата седмица. Се препорачува да се следи функционирањето на црниот дроб кај пациенти кои примаат ОРУНГАЛ капсули. Пациентите треба да се советуваат итно да пријават на својот лекар доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на хепатит, како што е губење на апетит, гадење, повраќање, малаксаност, абдоминални болки или темна урина. Кај овие пациенти треба веднаш да се прекине со третманот и да се направат тестови на црнодробна функција.

Ограничени се податоците за орална употреба на итраконазол кај пациенти со хепатално оштетување. Потребно е внимание кога лекот се употребува кај овие пациенти. Се препорачува следење на пациенти со оштетена хепатална функција кои земаат итраконазол. Препорачано е, продолжениот полуживот на елиминација на итраконазол добиен од единечна орална доза во клинички испитувања со итраконазол капсули кај пациенти со цироза, да се пресмета кога ќе се одлучи да се започне терапија со друг лек кој се метаболизира со CYP3A4.

Кај пациенти со покачени или абнормални црнодробни ензими или со активно хепатално оштетување, или пациенти кои искусиле хепатална токсичност со други лекови, не се препорачува третман со ОРУНГАЛ капсули, освен во случај на живото-загрозувачка ситуација каде потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Се препорачува следење на хепаталната функција кај пациенти со постоечки абнормалности на хепарот, или кај пациенти кај кои со употреба на лекови се јавила хепатална токсичност (Види дел 5.2 *Фармакокинетски особини - посебна популација, пациенти со хепатално оштетување*).

Редуциран гастричен ацидитет



Апсорпцијата на итраконазол од ОРУНГАЛ капсулите е нарушена при намален гастричен ацидитет. Кај пациентите со редуциран гастричен ацидитет како последица на болеста (пр. пациенти со ахлорхидрија) или од употребуваните лекови (пр. пациентите земаат лекови кои го намалуваат ацидитетот), се препорачува ОРУНГАЛ капсулите да се земат со газирани пијалоци (како што е не-диетална кола). Антифунгалната активност треба да се следи и доколку навистина е потребно да се зголеми дозата на итраконазол. Види дел 4.5 *Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција*.

Деца

Со оглед на тоа што клиничките податоци за употреба на ОРУНГАЛ капсулите кај педијатриски пациенти се ограничени, не се препорачува употреба на ОРУНГАЛ капсулите кај овие пациенти освен ако потенцијалната корист не е поголема од потенцијалните ризици.

Постари пациенти

Клиничките податоци за употреба на ОРУНГАЛ капсули кај постари пациенти се ограничени. Се препорачува употреба на ОРУНГАЛ капсулите кај овие пациенти само ако е утврдено дека потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Вообичаено, дозата кај возрасни пациенти треба да се прилагоди така што ќе се земат во предвид поголемата честота на намалена хепатална, бубрежна и срцева функција, како и истовремено присуство на друга болест или употреба на друга терапија.

Бубрежно оштетување

Достапните податоци за оралната употреба на итраконазол кај пациенти со бубрежни оштетувања се ограничени. Оралната биорасположливост на итраконазол може да биде пониска кај некои пациенти со бубрежна инсуфициенција. Потребно е внимание кога овој лек се употребува кај овие пациенти и може да се размисли за прилагодување на дозата.

Губење на слух

Минливо и трајно губење на слух е пријавено кај пациенти кои се на третман со итраконазол. Неколку од пријавените извештаи вклучуваат истовремена употреба на кинидин кој е контраиндициран (види дел 4.5 *Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција*). Губење на слухот се решава кога се прекинува со третманот, но може да е присутно кај некои пациенти.

Имунокомпромитирани пациенти

Кај некои имунокомпромитирани пациенти (пр. неутропенични, пациенти со СИДА или со трансплантација на органи), оралната биорасположливост на ОРУНГАЛ капсулите може да биде намалена. Нарушената апсорпција на лекот кај неутропенични пациенти и пациенти со СИДА може да доведе до ниски нивоа на итраконазол во крвта и отсуство на ефикасност. Поради тоа, дозата треба да биде прилагодена согласно клиничкиот одговор кај овие пациенти. Може да биде неопходно терапевтско мониторирање на нивото на лекот во крвта.

Пациенти со акутна животно-загрозувачка системска фунгална инфекција



Поради фармакокинетските својства (види дел 5.2 *Фармакокинетски особини*), капсулите ОРУНГАЛ не се препорачуваат за започнување на третман кај пациенти со акутна живото-загрозувачка системска фунгална инфекција.

Пациенти со СИДА

Кај пациенти со СИДА кои примаат третман за системска фунгална инфекција со ОРУНГАЛ и кај кои има ризик од релапс, докторот треба да ја процени потребата од третман на одржување.

Цистична фиброза

Кај пациенти со цистична фиброза била забележана варијабилност на терапевтските нивоа на итраконазол што довело до субтерапевтски концентрации. Ризикот од субтерапевтски концентрации може да е поголем кај пациентите помлади од 16 години. Доколку пациентот не дава соодветен одговор кон ОРУНГАЛ капсулите, треба да се земе во предвид префрлање на алтернативна терапија.

Невропатија

Доколку се појави невропатија која е поврзана со ОРУНГАЛ капсули, третманот треба да се прекине.

Нарушувања на метаболизмот на јаглехидрати

Пациенти со ретки наследни заболувања на интолеранција на фруктоза, глюкоза-галактоза малапсорпција или сахароза-изомалтаза инсуфициенција, не треба да го употребуваат овој лек.

Вкрстена пречувствителност

Кај системски кандидози, ако има сомнение за постоење на флуконазол-резистентни видови на *Candida* и не може со точност да се каже дали се сензитивни на итраконазол, треба да се тестира нивната сензитивност пред да се започне со третман со ОРУНГАЛ капсули.

Заменливост

Не се препорачува ОРУНГАЛ капсулите да се користат наместо ОРУНГАЛ растворот или обратно, бидејќи изложувањето на лекот е поголемо со оралниот раствор во споредба со капсулите, кога се дава иста доза на лекот.

Можност за интеракции

Истовремена администрација на одреден лек заедно со итраконазол може да резултира со промени во ефикасноста на итраконазол и/или на другиот лек, живото-загрозувачки ефекти и/или ненадејна смрт. Лекови кои се контраиндицирани, кои не се препорачани или се препорачани за внимателна употреба во комбинација со итраконазол се наведени во дел 4.3 *Контраиндикации* и дел 4.5 *Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција*.



4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Итраконазол главно се метаболизира преку CYP3A4. Други супстанции кои исто така се метаболизираат по овој пат или ја менуваат активноста на CYP3A4 може да влијаат на фармакокинетиката на итраконазол. Слично, итраконазол може да ја промени фармакокинетиката на други супстанции кои се метаболизираат по овој пат. Итраконазол е потентен CYP3A4 инхибитор и инхибитор на P-гликопротеин и инхибитор на BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Итраконазол може да ја модифицира фармакокинетиката на другите супстанции кои го делат истиот метаболитен пат или протеински транспортери.

Примери од лекови кои можат да влијаат врз плазма концентрацијата на итраконазол се дадени во Табела 1 подолу, презентирани според класата. Примери на лекови чија плазма концентрација може да биде променета од итраконазол се дадени во Табела 2 подолу. Поради бројноста на интеракциите, потенцијалните промени во безбедноста и ефикасноста на лековите кои стапуваат во интеракции не се вклучени. За повеќе информации погледнете ги информациите за пропишување на лековите кои стапуваат во интеракции.

Интеракциите опишани во табелите се категоризирани како контраиндицирани, не се препорачува истовремена примена или да се применува со внимателност во комбинација со итраконазол, земајќи ги во предвид степенот на зголемување на концентрацијата и безбедносниот профил на лекот кој стапува во интеракција (Види дел 4.3 и 4.4 за подетални информации). Потенцијалот за интеракција на наведените лекови бил евалуиран базирајќи се на хумани фармакокинетски студии со итраконазол, и/или хумани фармакокинетски студии со други силни CYP3A4 инхибитори (пр. кетоназол) и/или ин – витро податоци:

- “Контраиндицирана примена”: Лекот во ниту еден случај не смее да се применува истовремено со итраконазол, ниту две недели по прекин на третманот со итраконазол.
- “Не се препорачува”: Примената на лекот не се препорачува истовремено со итраконазол ниту две недели по прекин на терапијата со итраконазол, освен во случаи кога бенефитот од примената го надминува ризикот од потенцијалното зголемување на несаканите ефекти. Доколку коадминистрацијата не може да биде избегната, се препорачува клиничко мониторирање за знаци и симптоми на зголемени или пролонгирани несакани ефекти поради истовремената примена. Во случаи кога е возможно, се препорачува да се мери плазма концентрацијата на коадминистрираниот лек.
- “Употреба со претпазливост”: Се препорачува внимателно следење кога лекот е истовремено администриран со итраконазол. Се препорачува клиничко мониторирање за знаци и симптоми на зголемени или пролонгирани несакани ефекти поради истовремената примена и соодветно намалување на дозата на лекот доколку има потреба. Во случаи кога е возможно, се препорачува да се мери плазма концентрацијата на коадминистрираниот лек.



Интеракциите опишани во овие табели се окарактеризирани според студии изведени со препорачани дози на итраконазол. Сепак, обемот на интеракција може да зависи од дозата на администриран итраконазол. При примена на повисоки дози или примена на пократок дозен интервал може да настане посилна интеракција. Се препорачува внимателно изведување на екстраполација на други дозни сценарија или други лекови.

После прекин на третманот, плазма концентрацијата на итраконазол опаѓа до речиси недетектибилни нивоа во период од 7 до 14 дена, зависно од дозата и времетраењето на третманот. Кај пациенти со хепатална цироза или испитаници кои примаат CYP3A4 инхибитори, падот во плазма концентрацијата може да биде уште повеќе постепен. Ова е особено важно кога се иницира терапија со лекови чиј метаболизам може да биде афектиран од итраконазол. (Види дел 5.2)

Табела 1: Примери на лекови чијашто плазма концентрација може да биде променета од итраконазол, претставени по класа

Примери за медицински производи (Перорално – [PO], Единечна доза освен доколку е поинаку наведено) во класата	Очекуван/Потенцијален ефект врз нивоата на итраконазол (↑ = покачени; ↔ = без промена; ↓ намалени)	Клинички коментар (Види погоре за дополнителни информации и во дел 4.3 и 4.4)
Антибактериски агенси за системска примена; Антимикобактериски агенси		
Изонијазид	Иако не е директно проучуван, се очекува изонијазид да ги намали нивоата на итраконазол	Не се препорачува
Рифампицин PO 600 mg OD	Итраконазол AUC ↓	Не се препорачува
Рифабутин PO 300 mg OD	Итраконазол C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Не се препорачува
Ципрофлоксацин PO 500 mg BID	Итраконазол C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Употреба со претпазливост
Еритромицин 1 g	Итраконазол C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Употреба со претпазливост
Кларитромицин PO 500 mg BID	Итраконазол C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Употреба со претпазливост
Антиепилептици		
Карбамазепин, Фенобарбитал	Иако не се директно проучувани, се очекува овие лекови да ги намалат плазматските концентрации на итраконазол	Не се препорачува
Фенитоин PO 300 mg OD	Итраконазол C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 %, Хидроксиитраконазол C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Не се препорачува
Антинеопластични агенси		
Иделалисиб	Иако не е директно проучуван, се очекува иделалисиб да ги	Употреба со претпазливост

	зголеми нивоата на итраконазол	
Антивирално агенси за системска употреба		
Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир (со или без Дасабувир)	Иако не се директно проучувани, овие лекови се очекува да ги покачат нивотата на итраконазол.	Контраиндицирана примена
Ефавиренц 600 mg	Итраконазол C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %, Хидроксиитраконазол C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Не се препорачува
Невирапин PO 200 mg OP	Итраконазол C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Не се препорачува
Кобицистат, Дарунавир (бустер), Елвитегравир (Ритонавир – бустер) Фосампренавир Ритонавир – бустер) Ритонавир Саквинавир (Ритонавир – бустер)	Иако не се директно проучувани, овие лекови се очекува да ги покачат нивотата на итраконазол.	Употреба со претпазливост
Индинавир PO 800 mg TID	Итраконазол концентрација ↑	Употреба со претпазливост
Блокатори на калциумови канали		
Дилтиазем	Иако не е директно проучуван, овој лек се очекува да ги покачи нивотата на итраконазол.	Употреба со претпазливост
Лекови за нарушувања поврзан со киселоста		
Антациди (алуминиум, калциум, магнезиум, или натриум бикарбонат), H ₂ рецепторни антагонисти (пр. циметидин, ранитидин), Инхибитори на протонска пумпа (пр. лансопризол, омепразол, рабепразол)	Итраконазол C _{max} ↓, AUC ↓	Не се препорачува
Респираторен систем: Други продукти за респираторниот систем		
Лумакафтор/Ивакафтор PO 200/250 mg BID	Итраконазол концентрација ↓	Не се препорачува
Мисцеланоци		
Кантарион (Hypericum perforatum)	Иако не е директно проучуван, кантарионот се очекува да ги намали нивотата на итраконазол.	Не се препорачува

Табела 2: Примери на лекови чии плазма концентрации може да бидат променети од итраконазол, претставени по класи.



Примери за медицински производи (Перорално, единечна доза, освен доколку не е поинаку наведено) по класи	Очекувани/потенцијални ефекти врз нивоата на лековите ($\uparrow$ = покачување, $\leftrightarrow$ = без промена, $\downarrow$ намалување)	Клинички коментар (Види поголе за дополнителни информации и во дел 4.3 и 4.4)
Аналгетици; Анестетици		
Ергот алкалоиди (пр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергометрин)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Елетриптан, фентанил	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Не се препорачува
Алфентанил, бупренорфин (интравенски и сублингално), канабиноиди, метадон, суфентанил	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Оксикодон PO 10 mg	Оксикодон PO: C _{max} $\uparrow$ 45 %, AUC $\uparrow$ 2-4 пати	Употреба со претпазливост
Оксикодон PO 0.1 mg/kg	Оксикодон IV: AUC $\uparrow$ 51 %	Употреба со претпазливост
Антибактериски агенси за системска употреба, а Антимикобактериски агенси, Антимикотици за системска употреба		
Изавуконазол	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на изавуконазол.	Контраиндицирана примена
Бедаквилин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на бедаквилин.	Не се препорачува
Рифабутин PO 300 mg OD	$\uparrow$ концентрацијата на рифабутин (не е познато до кој степен)	Не се препорачува
Кларитромицин PO 500 mg BID	$\uparrow$ концентрација на кларитромицин	Употреба со претпазливост
Деламанид	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на деламанид.	Употреба со претпазливост



Антиепилептици		
Карбамазепин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на карбамазепин.	Не се препорачува
Антиинфламаторни и Антиревматични лекови		
Мелоксикам 15 mg	Мелоксикам C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %.	Употреба со претпазливост
Антихелминтици; Антипротозоици		
Халофантрин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на халофантрин.	Контраиндицирана примена
Артемистер-лумефантрин, празиквантел	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Кинин 300 mg	Кинин C _{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Употреба со претпазливост
Антихистаминици за системска употреба		
Астемизол, мизоластин, терфенадин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Ебастин	Ебастин C _{max} ↑ 2.5 пати, AUC ↑ 6.2 пати Карбастин C _{max} ↔, AUC ↑ 3.1 пати	Не се препорачува
Биластин, Рупатинид	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Антинеопластични агенси		
Иритонекан	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на иринотекан и неговите активни метаболити.	Контраиндицирана примена
Мобоцертиниб	Мобоцертиниб C _{max} ↑↑↑ 3.8 пати, AUC ↑↑↑ 8.4 пати	Контраиндицирано
Венетоклакс	Иако не е директно	Контраиндицирано



	проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на венетоклакс.	кај пациенти со хронична лимфоцитна лимфома за време на иницијација, титрација, зголемување на доза на венетоклакс. Инаку, не е препорачливо освен во случај кога користа го надминува ризикот. Водете се според информациите за препишување на венетоклакс.
Акситиниб, босутиниб, кабазитаксел, кабозантиниб, церитиниб, кризотиниб, дабрафениб, дасатиниб, доцетаксел, , еверолимус, гласдегиб, ибрутиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, регорафениб, сунитиниб, темсиролимус, трабектедин, трастузумаб емтансин, винка алкалоиди (пр. винфлунин, винорелбин)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови, освен на кабазитаксел и регорафениб. Нема статистички значајна промена при изложеност на кабазитаксел, меѓутоа има голема варијабилност во резултатите. Очекувано е намалување на AUC на регорафениб (преку процена на активниот дел од молекулата).	Не се препорачува
Ентрецитиниб	Ентрецитиниб C _{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6.0 пати	Не се препорачува
Кобиметиниб 10 mg	Кобиметиниб C _{max} ↑ 3.2-пати, AUC ↑ 6.7 пати	Не се препорачува
Олапариб 100 mg	Олапариб C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2.7 пати	Не се препорачува
Талазопариб	Талазопариб C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Не се препорачува
Алитретиноин (орално), бортезомиб, брентуксимаб ведотин, ерлотиниб, идеалалисиб, иматиниб, нинтеданиб, панобиносатат, понатиниб, руксолитиниб, сонидегиб, третиноин (орално)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост



Пемигатиниб	Пемигатиниб C _{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91% ↑	Употреба со претпазливост
Бусулфан 1 mg/kg Q6h	Бусулфан C _{max} ↑, AUC ↑	Употреба со претпазливост
Гефитиниб 250 mg	Гефитиниб 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78%	Употреба со претпазливост
Антитромбични агенси		
Дабигатран, тикаргрелор	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Апиксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Не се препорачува
Цилостазол, кумарини (пр. варфарин)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Антивирални агенси за системска употреба		
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (со или без дасабувир)	Итраконазол може да ги зголеми плазматските концентрации на паритапревир.	Контраиндицирана примена
Елбасвир/гразопревир, тенофовир алефенамид фумарат (TAF), тенофовир дисопроксил фумарат (TDF)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Не се препорачува
Кобицистат, елвитегравир (со ритонавир бустер), глеапревир/пибrentасвир, маравилок, ритонавир, саквинавир	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Индинавир PO 800 mg TID	Индинавир C _{max} ↔, AUC ↑	Употреба со претпазливост
Кардиоваскуларен систем (Агенси кои делуваат на Ренин – Ангиотензин системот;, Антихипертензивни; Бета блокирачки агенси; Блокатори на калциумови канали; Терапија за срце; Диуретици)		
Бепридил, дисопирамид, дофетилид, дронедазон, еплеренон, ивабрадин, лерканидипин, нисолдипин, ранолазин, силденафил (пулмонарна хипертензија)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена

	лекови.	
Финеренон	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие финеренон	Контраиндициран
Алискирен 150 mg	Алискирен C _{max} ↑ 5.8 пати, AUC ↑ 6.5 пати	Контраиндицирана примена
Кинидин 100 mg	Кинидин C _{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2.4 пати	Контраиндицирана примена
Фелодипин 5 mg	Фелодипин C _{max} ↑ 7.8 пати, AUC ↑ 6.3 пати	Не се препорачува
Риоцигват, тадалафил (пулмонарна хипертензија)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Не се препорачува
Босентан, дилтиазем, гуанафацин, други дихидропиридины (пр. амлодипин, исрадипин, нефидипин, нимодипин), верапамил	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Дигоксин 0.5 mg	Дигоксин C _{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Употреба со претпазливост
Надолол 30 mg	Надолол C _{max} ↑ 4.7 пати, AUC ↑ 2.2 пати	Употреба со претпазливост
Кортикостероиди за системска употреба; Лекови за опструктивни болести на дишните патишта		
Циклесонид, салметерол	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на салметерол и активните метаболити на циклесонид.	Не се препорачува
Будесонид INH 1 mg SD	Будесонид INH C _{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4.2 пати; Будесонид (други формулации) концентрација ↑	Употреба со претпазливост
Дексаметазон IV 5 mg, дексаметазон PO 4.5 mg	Дексаметазон IV: C _{max} ↔, AUC ↑ 3.3 пати, Дексаметазон PO: C _{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3.7 пати	Употреба со претпазливост
Флутиказон ING 1 mg BID	Флутиказон INH	Употреба со

Метилпреднизолон 16 mg	концентрација ↑ Метилпреднизолон PO Cmax ↑ 92%, AUC ↑ 3.9 пати метилпреднизолон IV AUC ↑ 2.6 пати	претпазливост Употреба со претпазливост
Флутиказон назално	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на назално администриран флутиказон.	Употреба со претпазливост
Лекови кои се користат за третман на дијабетес		
Репаглинид 0.25 mg	Репаглинид Cmax ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Употреба со претпазливост
Саксаглиптин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на саксаглиптин.	Употреба со претпазливост
Гастроинтестинални лекови, вклучително Антидијароици, Интестинални антиинфламаторни/антиинфективни агенси, Антиеметици и Антинаузеици, лекови за констипација, лекови за функционални ГИТ нарушувања.		
Цисаприд, налоксегол	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Домперидон 20 mg	Домперидон Cmax ↑ 2.7 пати, AUC ↑ 3.2 пати	Контраиндицирана примена
Апрепитант, лоперамид, нетупитант	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на апрепитант.	Употреба со претпазливост
Имуносупресанти		
Сиролимус (рапамицин)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на сиролимус.	Не се препорачува
Циклоспорин, такролимус	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на циклоспорин.	Употреба со претпазливост
Такролимус IV 0.03 mg/kg OD	Такролимус IV концентрација ↑	Употреба со претпазливост

Воклоспорин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на воклоспорин.	Контраиндициран
Липидни модифицирачки агенси		
Ломитапид	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на ломитапид.	Контраиндицирана примена
Ловастатин 40 mg	Ловастатин C _{max} ↑ 14.5-> 20 пати, AUC ↑ >14.8 - >20 пати, Ловастатин киселина C _{max} ↑ 11.5-13 пати, AUC ↑ 15.4-20 пати.	Контраиндицирана примена
Симвастатин 40 mg	Симвастатин киселина C _{max} ↑ 17 пати, AUC ↑ 19 пати	Контраиндицирана примена
Аторвастатин	Аторвастатин киселина: C _{max} ↔ до ↑2.5 пати, AUC ↑ 40% до 3 пати	Употреба со претпазливост
Психоаналептици; Психолептици (пр. антипсихотици, анксиолотици и хипнотици)		
Лурасидон, пимозид, кветарпин, сертиндол	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Мидазолам (орално) 7.5 mg	Мидазолам (орално) C _{max} ↑ 2.5 до 3.4 пати, AUC ↑ 6.6 до 10.8 пати	Контраиндицирана примена
Триазолам 0.25 mg	Триазолам C _{max} ↑, AUC ↑	Контраиндицирана примена
Алпразолам 0.8 mg	Алпразолам C _{max} ↔, AUC ↑ 2.8 пати	Употреба со претпазливост
Арипипразол 3 mg	Арипипразол C _{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Употреба со претпазливост
Бротизолам 0.5 mg	Бротизолам C _{max} ↔, AUC ↑ 2.6 пати	Употреба со претпазливост
Буспирон 10 mg	Буспирон C _{max} ↑ 13.4 пати, AUC ↑ 19.2 пати	Употреба со претпазливост
Мидазолам (iv) 7.5 mg	Мидазолам (iv) 7.5 mg: ↑ концентрација; Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие мидазолам	Употреба со претпазливост

	оромукозална администрација.	
Рисперидон 2-8 mg/ден	Концентрација на рисперидон и активни метаболити ↑	Употреба со претпазливост
Зопиклон 7.5 mg	Зопиклон C _{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Употреба со претпазливост
Карипразин, халоперидол, венлафаксин	галантамин, ребоксетин, Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Респираторен систем: Други продукти за респираторен систем		
Лумакафтор/Ивакафтор PO 200/250 mg BID	Ивакафтор C _{max} ↑ 3.6 пати, AUC ↑ 4.3 пати Лумакафтор C _{max} ↔, AUC ↔	Не се препорачува
Ивакафтор	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на ивакафтор.	Употреба со претпазливост
Полови хормони и модулатори на гениталниот систем; Други гинеколошки препарати		
Каберголин, диеногест, улипристал	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Уролошки препарати		
Аванафил, дапоксетин, дарифенацин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Контраиндицирана примена
Фесотеродин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на активните метаболити, 5- хидроксиметил- толтеродин.	При умерено или сериозно хепатално нарушување: контраиндицирано Благо ренално или хепатално нарушување: да се избегнува истовремена примена Нормално ренално или хепатално нарушување:



		внимателно употребувајте со максимална доза на фесотеродин од 4 mg.
Солифенацин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на солифенацин.	Сериозно ренално нарушување: контраиндицирано Умерено или сериозно хепатално нарушување: контраиндицирана примена Внимателно употребувајте кај сите други пациенти, со максимална доза на солифенацин од 5 mg.
Варденафил	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на варденафил.	Контраиндицирано кај пациенти постари од 75 години; во други случаи не е препорачливо.
Алфузосин, силодосин, тадалафил (еректилна дисфункција и бенигна хиперплазија на простата), тамсулосин, толтеродин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Не се препорачува
Дутастерид, имидафенацин, силденафил (еректилна дисфункција)	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на овие лекови.	Употреба со претпазливост
Оксибутинин 5 mg	Оксибутинин C_{max} ↑ 2 пати, AUC ↑ 2 пати N-десетилоксибутинин C_{max} ↔, AUC ↔ После трансдермална администрација: Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на оксибутинин после трансдермална администрација	Употреба со претпазливост
Мисцеланозни лекови и други супстанции		



Валбеназин	Валбеназин C _{max} (↑), AUC (↑↑)	Употреба со претпазливост, да се следи за несакани реакции поврзани со валбеназин, неопходност за намалување на дозата на валбеназин
Колхицин	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на колхицин.	Контраиндицирано кај пациенти со ренално или хепатално нарушување. Не е препорачливо кај сите останати пациенти.
Елиглустат	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на елиглустат.	Контраиндицирано кај пациенти кои се слаби метаболизери на CYP2D6. Контраиндицирано кај умерени или брзи метаболизери на CYP2D6 кои земаат силен или умерен CYP2D6 инхибитор. Внимателно употребувајте кај пациенти кои се умерени или брзи метаболизери на CYP2D6. Кај брзи метаболизери на CYP2D6 со благо хепатално нарушување, треба да се земе во предвид дневна доза на елиглустат од 84 mg.
Цинакалцет	Иако не е директно проучуван, итраконазолот може да ги зголеми плазматските концентрации на цинакалцет.	Употреба со претпазливост



4.6 Употреба во тек на плодност, бременост и доење

Бременост

ОРУНГАЛ не смее да се користи во тек на бременост, освен во случаи кога животот е доведен во опасност, односно кога потенцијалната корист за мајката е поголема од потенцијалната опасност по фетусот (Види 4.3).

Во студии со животни, итраконазол покажал репродуктивна токсичност (Види дел 5.3).

Ограничени се податоците за употреба на ОРУНГАЛ во тек на бременост. Во пост-маркетиншкото искуство, постојат случаи на конгенитални абнормалности. Овие случаи вклучуваат скелетни, генитоуринарни, кардиоваскуларни и офталмични малформации како и хромозомни и мултипни малформации. Не е потврдена причинска поврзаност со ОРУНГАЛ.

Епидемиолошките податоци за изложеноста на ОРУНГАЛ во првиот триместар од бременоста – најчесто кај пациентки кои примале краткотраен третман за вулвовагинална кандидијаза – не покажале ризик од малформации споредено со контролните субјекти кои не биле изложени на било какви познати тератогени. Докажано е дека итраконазол ја минува плацентата кај стаорци.

Жени во фертилна возраст

Жените во фертилна возраст кои земаат ОРУНГАЛ капсули треба да користат контрацептивна заштита. Треба да се продолжи со ефективната контрацепција сè до следниот менструален циклус по завршетокот на терапијата со ОРУНГАЛ.

Лактација

Многу мали количини на итраконазол се излучуваат во човековото млеко. Треба да се измери очекуваната корист од ОРУНГАЛ терапијата наспроти ризиците од доење. Во случај на сомнеж, пациентката не треба да дои.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со возило или машина

Не се изведени студии за ефектите врз способноста за управување со возило или машина. При возење возило и управување со машини, мора да се земе во предвид можноста за несакани реакции како вртоглавица, нарушувања на вид и губење на слух (Види во делот 4.8).

4.8 Несакани ефекти

Резиме на профилот на безбедност

Најчестите пријавени несакани ефекти при третман со ОРУНГАЛ капсулите, идентификувани од клинички испитувања и/или од спонтани пријавувања се, главоболка, болки во стомак и гадење. Најсериозните несакани ефекти се сериозни алергиски реакции, срцева инсуфициенција/конгестивна срцева слабост/белодробен едем, панкреатит, сериозна хепатотоксичност (вклучувајќи некои случаи на фатална акутна инсуфициенција на црн дроб) и сериозни реакции на кожа. Во делот *Табеларна листа на несакани реакции* се опишува за честотата и за другите добиени несакани реакции. За дополнителни информации за други сериозни ефекти видете го делот 4.4 *Посебни предупредувања и мерки за претпазливост*.



Табеларен приказ на несакани реакции uncommon

Прикажаните несакани реакции во табелата подолу се добиени од отворени и двјно-слепи клинички испитувања со ОРУНГАЛ капсули кои вклучуваат 8499 пациенти во третман на дерматомикози или онихомикози, и од спонтани пријавувања.

Во табелата подолу несаканите реакции се класифицирани по органски системи. За секоја класа на органски систем, несаканите реакции се претставени според нивната честота:

Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Не многу чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); Ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$).

Несакани реакции на лекови	
Инфекции и инфестации	
Не многу чести	Синузит, инфекции на горен респираторен тракт, ринит
Крвни нарушувања и нарушувања на лимфниот систем	
Ретко	Леукопенија
Нарушувања на имун систем	
Не многу чести	Преосетливост*
Ретки	Серумска болест, ангионевротски едем, анафилактичка реакција
Ендокрини нарушувања	
Непозната фреквенција	Псеудоалдостеронизам
Нарушувања на метаболизам и исхрана	
Ретки	Хипертриглицеридемија
Нарушувања на нервен систем	
Чести	Главоболка
Ретки	Парестезија, хипоестезија, дисгезија
Нарушувања на вид	
Ретки	Визуелни нарушувања (вклучувајќи диплопија и заматен вид)
Нарушувања на слушен апарат	
Ретки	Повремено или трајно нарушување на слух*, тинитус
Кардијални нарушувања	
Ретки	Конгестивна срцева слабост*
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретки	Диспнеа



Несакани реакции на лекови	
Гастроинтестинални нарушувања	
<i>Чести</i>	Абдоминална болка, гадење
<i>Не многу чести</i>	Дијареа, повраќање, констипација, диспепсија, подуеност
<i>Ретки</i>	Панкреатит
Хепатобилијарни нарушувања	
<i>Не многу чести</i>	Абнормална функција на црн дроб
<i>Ретки</i>	Сериозна хепатотоксичност (вклучувајќи некои случаи на фатална акутна болест на црн дроб)*, хипербилирубинемија
Кожни и субкутани ткивни нарушувања	
<i>Не многу чести</i>	Уртикарија, Осип, Прурит
<i>Ретки</i>	Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson- ов синдром, акутни генерализирани егзантематозни пустулози, мултиформен еритем, ексфолијативен дерматит, леукоцитокластичен васкулит, алопеција, преосетливост на светлина
Бубрежни и уринарни нарушувања	
<i>Ретки</i>	Полакиурија
Нарушувања на репродуктивен систем и на дојка	
<i>Не многу чести</i>	Менструални нарушувања
<i>Ретки</i>	Еректилна дисфункција
Општи нарушувања и на местото на администрација	
<i>Ретки</i>	Едем
Испитувања	
<i>Ретки</i>	Покачен ензим креатин фосфокиназа во крв

*Види дел 4.4

Објаснување на одредени несакани реакции

Следи листа на несакани реакции кои се поврзани со итраконазол и кои се добиени од пријавување во клинички испитувања на ОРУНГАЛ орален раствор и ОРУНГАЛ I.V., освен несакани реакции „воспаление на местото на инјектирање“, кои се специфични за начинот на употреба на инјектирањето.

Нарушувања на крв и лимфниот систем: Гранулоцитопенија, тромбоцитопенија

Нарушувања на имун систем: анафилактична реакција



Нарушувања на метаболизмот и исхраната: Хипергликемија, хиперкалемија, хипокалемија, хипомагнезимија

Психијатриски нарушувања: Конфузна состојба

Нарушувања на нервен систем: Периферна невропатија*, вртоглавица, сомноленција

Кардијални нарушувања: Срцева слабост, слабост на лева комора, тахикардија

Васкуларни нарушувања: Хипертензија, хипотензија

Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања: Белодробен едем, дисфонија, кашлица

Гастроинтестинални нарушувања: Гастроинтестинално нарушување

Хепатобилијарни нарушувања: Хепатална инсуфициенција*, хепатит, жолтица

Кожни и субкутани ткивни нарушувања: Еритематозен осип, хиперхидроза

Мускулоскелетни и сврзно-ткивни нарушувања: Миалгија, артралгија

Бубрежни и уринарни нарушувања: Бубрежни оштетувања, уринарна инконтиненција

Општи нарушувања и на местото на администрација: Генерализиран едем, едем на лице, болка во гради, пирексија, болка, замор, треска

Испитувања: Покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крв, покачена лактат дехидрогеназа во крв, покачена уреа во крв, покачена гама-глутамил трансфераза, покачени хепатални ензими, абнормални анализи на урина.

Педијатриска популација

Безбедноста на ОРУНГАЛ капсулите била испитувана кај 165 педијатриски пациенти од 1-17 години кои учествувале во 14 клинички испитувања (4 двојно слепи, плацебо контролирани студии; 9 отворени студии; и 1 студија која има отворена фаза проследена со двојно-слепа фаза). Овие пациенти примиле најмалку една доза на ОРУНГАЛ капсули за третман на фунгални инфекции и обезбедени се податоци за безбедност.

Врз основа на збирните податоци од овие клинички испитувања, најчестите пријавени несакани реакции од лекот кај педијатриски пациенти се главоболка (3,0%), повраќање (3,0%), абдоминална болка (2,4%), дијареа (2,4%), абнормална хепатална функција (1,2%), хипотензија (1,2%), гадење (1,2%), и уртикарија (1,2%). Главно несаканите реакции од лекот кај педијатрија се слични со оние кои се пријавени и кај возрасни субјекти, но инциденцата е поголема кај педијатриски пациенти.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Главно, пријавените несакани случаи со предозирање се во согласност со тие што се пријавени за употребата на итраконазол. (Види дел 4.8 Несакани реакции)

Третман



Во случаи на предозирање, пациентите треба да се третираат симптоматски со соодветни мерки. Итраконазол, не може да се отстрани со хемодијализа. Не постои специфичен антидот.

Препорачливо е да се контактира соодветен центар за труење со цел да се следат најновите препораки за менаџирање на предозирање.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска класификација: (Антимикотик за системска употреба, триазолни и тетразолни деривати)

АТС код: J02A C02

Итраконазол, триазолски дериват, има широк спектар на дејство.

Студиите *in vitro* покажаа дека итраконазол ја пореметува синтезата на ергостерол во фунгалните клетки. Ергостерол е неопходна состојка во клеточната мембрана на фунгите. Пореметувањето на неговата синтеза доведува до антифунгално дејство.

Користејќи ја CLSI методата, интерпретивни критични концентрации на итраконазол не се утврдени за *Candida spp.* И филаментозни фунги.

Со итраконазол, критични концентрации се утврдени само за *Candida spp.* Од површинските микотични инфекции (CLSI M27 – A2). Критичните концентрации за CLSI се следниве: чувствителни $\leq 0,125$; чувствителни, дозно-зависни 0,25 – 0,5; и резистентни $\geq 1\mu\text{g/ml}$. Се уште не се утврдени јасни критични концентрации за филаментозни фунги. EUCAST критичните концентрации се утврдени за *Aspergillus flavus*, *A.fumigatus*, *A. nidulans* и *A.terreus*, и се следните: чувствителни $\leq 1\text{ mg/L}$, резистентни $> 1\text{ mg/L}$. EUCAST критичните концентрации за итраконазол се утврдени за *Candida albicans* и *C.dubliniensis*. и се следните: чувствителни $< 0.06\text{ mg/L}$, резистентни $> 0.06\text{ mg/L}$. EUCAST критичните концентрации за итраконазол се утврдени за *Candida parapsilosis* и *C.tropicalis*, и се следните: чувствителни $< 0.125\text{ mg/L}$, резистентни $> 0.125\text{ mg/mL}$. Интерпретивни критични концентрации не се воспоставни преку EUCAST за *Candida glabrata*, *C.krusei*, *C. guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger*, и неродово поврзани критични концентрации за *Candida* и *Aspergillus*.

Се уште постојат EUCAST критични концентрации кои треба да се утврдат за итраконазол и *Candida spp.*

Студиите *in vitro* покажаа дека итраконазол го инхибира растот на широк спектар фунги кои се патогени за луѓето во концентрации кои се $\leq 1\mu\text{g/ml}$. Тука се вброени:

Candida spp. (вклучувајќи *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C.dubliniensis*)
Aspergillus spp., *Blastomyces dermatidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, вклучувајќи *H.capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (претходно познат како *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* и *Trichosporon spp.* Итраконазол исто покажал активност *in vitro* кон *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporium spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton spp.* и бројни други квасци и фунги.

Candida krusei, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* се најмалку чувствителни *Candida* видови а некои изолирани видови покажуваат недвосмислена резистенција кон итраконазол *in vitro*.



Главните типови фунги кои не се инхибираат од итраконазол се Zygomycetes (пр. Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp и Absidia spp.), Fusarium spp., Scedosporium proliferans и Scopulariopsis spp.

Резистентноста кон азоли се развива споро и обично е резултат на некои генетски мутации. Меѓу опишаните механизми спаѓаат експресија на ERG11, кој го кодира таргет ензимот 14 α – деметилаза, мутација на ERG11, која води кон намалување на афинитетот кон таргет ензимот и/или прекумерна експресија на транспортерот, која резултира во зголемен ефлукс. Забележана е вкрстена резистентност помеѓу претставници од класата на азоли од групата Candida spp., иако резистентноста кон еден претставник од класата не значи дека и друг претставник ќе покаже резистентност. Пријавена е и резистентност кон итраконазол- на *Aspergillus fumigatus*.

5.2 Фармакокинетски особини

Општи фармакокинетски особини

Максималната плазма концентрација на итраконазол се постигнува за 2-5 часа после орална администрација. Како резултат на не-линеарна кинетика, итраконазол се акумулира во плазмата при повеќекратно дозирање. Концентрациите во рамнотежна состојба се постигнуваат за 15 денови, со C_{max} вредности од 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1.1 $\mu\text{g/ml}$ и 2.0 $\mu\text{g/ml}$ после орална администрација на 100 mg еднаш на ден, 200 mg еднаш на ден и 200mg два пати на ден, соодветно. Полу-периодот на итраконазол вообичаено е од 16 до 28 часови после единечна доза и се зголемува од 34 до 42 часови со повторувани дозирања. Откако ќе се прекине со третманот, плазма концентрациите на итраконазол се намалуваат речиси до немерливи концентрации за 7 до 14 денови, во зависност од дозата и траењето на третманот. Средниот плазма клиренс на итраконазол со интравенска администрација е 278 ml/min. Клиренсот на итраконазол се намалува при повсоки дози поради сатурацискиот метаболизам во црниот дроб.

Апсорпција

Итраконазол се апсорбира брзо по орална администрација. Врвна плазма концентрација на непроменет лек се достигнува во период од 2 до 5 часа, после орална доза. Забележана е апсолутна биорасположливост на итраконазол од 55%. Оралната биорасположливост е максимална кога капсулите се земаат веднаш после обилан оброк. Апсорпцијата на итраконазол капсулите е намалена кај субјекти со намален гастричен ацидитет, како што се субјекти кои земаат лекови кои се супресори на секреција на гастрична киселина (пр., H_2 – рецепторни антагонисти, инхибитори на протонска пумпа) или субјекти со ахлорхидрија предизвикана од одредени болести (види дел 4.4 Специјални предупредувања и предострожности, и дел 4.5 Интеракции). Апсорпцијата на итраконазол при забрзани услови кај овие субјекти, е зголемена кога ОРУНГАЛ капсулите се употребуваат со газирани пијалоци (како не-диетални кола пијалоци). Кога ОРУНГАЛ капсулите се употребуваат како единечна доза од 200mg при забрзани услови со газирани пијалоци после пред-третман со ранитидин, H_2 – рецепторен антагонист, апсорпцијата на итраконазол е споредлива со таа што е добиена кога ОРУНГАЛ капсулите се употребуваат сами. (Види дел 4.5 Интеракции.)



Дистрибуција

Најголем дел од итраконазол во плазмата се врзува за протеини (99,8%), односно со албумин кој е главна врзувачка компонента (99,6% за хидрокси метаболитите). Исто така има значаен афинитет кон липиди. Само 0,2% од итраконазол во плазмата е присутен како слободен лек. Во телото итраконазол е дистрибуиран во висок волумен (> 700 литри), што упатува на негова обемна дистрибуција во ткивата: концентрациите во белите дробови, црниот дроб, коските, желудникот, слезината и мускулите беа 2 – 3 пати повисоки од соодветните концентрации во плазмата, и превземањето во кератинските ткива, особено кожата, се и до 4 пати повисоки отколку во плазмата. Концентрациите во цереброспиналната течност се пониски отколку во плазмата, но докажана е ефикасноста против инфекции во церебралната течност.

Метаболизам

Итраконазол значително се метаболизира во црниот дроб, во голем број на метаболити. Како што е покажано со *in vitro* студии, CYP 3A4 е главниот ензим кој е вклучен во метаболизмот на итраконазол. Главниот метаболит е хидрокси-итраконазол, кој *in vitro* покажал антифунгална активност која е споредлива со таа на итраконазолот; плазма концентрациите на хидрокси-итраконазол се два пати повисоки од концентрациите на итраконазолот.

Елиминација

Итраконазол главно се елиминира преку неактивни метаболити во урината (35%) и преку фецес (54%), во период од една недела како доза на орален раствор. Бубрежната елиминација на итраконазол и активниот метаболит хидрокси-итраконазол е помалку од 1% од интравенска доза. Додека, на орална радиоозначена доза, фекалната елиминација на непроменет лек варира помеѓу 3-18% од дозата.

Посебна популација

Хепатални оштетувања:

Итраконазолот главно се метаболизира во црниот дроб. Биле направени фармакокинетски студии каде се користеле единечна доза од 100 mg на итраконазол (една капсула од 100 mg) и биле вклучени 6 здрави субјекти и 12 субјекти со цироза. Кај субјектите со цироза била забележана статистички значителна редукција во просечниот C_{max} (47%) и два пати поголем полу-живот (37 ± 17 наспрема 16 ± 5 часа) на итраконазол, за разлика од здравите субјекти. Не била забележана значителна разлика во AUC помеѓу двете групи. Нема податоци за субјекти со цироза при долготраен третман со итраконазол. (Види дел 4.2 Дозирање и начин на употреба, и дел 4.4 Специјални предупредувања и предострожности.)

Бубрежни оштетувања:

Достапни се ограничен број на податоци за употребата на оралниот итраконазол кај пациенти со ренално оштетување. Направена е фармакокинетска студија при која се користи 200 mg доза на итраконазол (четири 50 mg капсули) во три групи на пациенти со бубрежно оштетување (уремија=7; хемодијализа: n=7; и континуирана амбулантска перитонеална дијализа: n=5). Кај уремични субјекти со среден креатинин клиренс $13 \text{ ml/min} \times$

1,73 m², изложеноста врз основа на AUC, е малку намалена споредена со параметри од нормална популација. Оваа студија не покажува значајни ефекти на хемодијализа или континуирана амбулантска перитонеална дијализа на фармакокинетиката на итраконазол (T_{max} , C_{max} и AUC_{0-8h}). Плазма концентрациите, наспроти временските профили покажале големи варијации помеѓу субјектите во трите групи.

После единечна интравенска доза, определените средни полу-животи на итраконазол кај пациенти со благо (дефинирано во оваа студија како CrCl 50-79 ml/min), умерено (дефинирано во оваа студија како CrCl 20-49 ml/min) и тешко бубрежно оштетување (дефинирано во оваа студија како CrCl <20ml/min) беа слични со тие на здрави субјекти, (среден опсег 42-49 часови наспроти 48 часови кај пациенти со бубрежни оштетувања и здрави субјекти, соодветно.) Целосната изложеност на итраконазол, врз основа на AUC, е намалена кај пациенти со умерено до тешко бубрежно оштетување од околу 30% и 40%, соодветно, споредено со субјекти со нормална бубрежна функција. Не се достапни податоци кај пациенти со бубрежни оштетувања за време на долготрајна употреба на итраконазол. Дијализите немаат ефект на полу-периодот или клиренсот на итраконазол или хидрокси-итраконазол. (Види во делот 4.2 Дозирање и начин на употреба, и делот 4.4 Специјални предупредувања и предострожности.)

Педијатрија:

Достапните фармакокинетски податоци за употребата на итраконазол кај педијатрија се ограничени. Клинички фармакокинетски студии кај деца и адолесценти на возраст од 5 месеци и 17 години, беа изведени со итраконазол капсули, орален раствор или интравенска формулација. Индивидуални дози со капсулите и оралниот раствор се од 1,5 до 12,5 mg/kg на ден, дадени еднаш дневно или два пати. Интравенската формулација беше дадена како 2,5 mg/kg единечна инфузија или 2,5 mg/kg инфузија дадена еднаш или два пати дневно. За истата дневна доза, два пати дневно дозирање во споредба со еднаш дневно дадоа максимални рамнотежни концентрации споредливи со единечните дневни дозирања кај возрасни. Не е добиена значајна зависност од годините за итраконазол AUC и вкупен телесен клиренс, додека забележани се слаба врска помеѓу годините и волуменот на дистрибуција на итраконазол, C_{max} и крајниот степен на елиминација. Клиренсот и волуменот на дистрибуција на итраконазол се смета дека се поврзани со тежината.

5.3 Податоци за претклиничка безбедност

Итраконазол

Студии за акутна орална токсичност со итраконазол кај глвци, стаорци, гвинеја – прасиња и кучиња индицира широка маргина на безбедност (4- до 16-кратно покачување од Максималната Препорачана Хумана Доза [MRHD] од 400 mg/ден, базирано на mg/m²/ден).

Итраконазол не е примарен карциноген кај стаорци во дози до 13 mg/kg/ден (машки) и 52 mg/kg/ден (женски), или кај глвци до 80 mg/kg/ден (1-кратно покачување од MRHD базирано на mg/m²/ден).

Податоците од неклиничките студии не покажуваат индикации за генска токсичност, примарна канцерогеност или оштетувања во плодноста. При повисоки дози од 40 и 80 mg/kg/ден кај стаорци (1- и 2-кратно од MHRD базирано на mg/m²/ден) биле забележани ефекти на адреналниот кортекс, црниот дроб и врз моноклеарниот фагоцитен систем, но се покажало дека овие ефекти имаат мало клиничко значење. Најдено е дека итраконазол



предизвикува дозно – зависно покачување на мајчината токсичност, ембриотоксичност како и тератогеност кај стаорци и глувци при високи дози. Кај млади кучиња беше забележана општа снижена минерална густина на коските по хронично аплицирање на итраконазол (не е забележана токсичност при дози до 20 mg/kg (2-кратно повисоки од MRHD базирано на mg/m²/ден), додека кај стаорци е забележана намалена активност на коскената плоча, истенчување на компактната зона на големите коски и покачена фрагилност на коските.

Репродуктивна токсичност

Докажано е дека итраконазол предизвикува дозно – зависно покачување на мајчината токсичност, ембриотоксичноста и тератогеноста кај стаорци при 40 и 160 mg/kg/ден (1- до 4- кратно покачување од MRHD базирано на mg/m²/ден) и глувци при 80 и 160 mg/kg/ден (1- и 2- кратно покачување од MRHD базирано на mg/m²/ден). Кај стаорци, тератогеноста се состои воглавно од скелетни дефекти; кај глувци се состои од енсепhaloceles и макроглосија. Не биле забележани тератогени ефекти кај зајци при дози до 80 mg/kg.ден (4-кратно покачување од MRHD базирано на mg/m²/ден).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Шеќерни сфери
Хипромелоза 2910 5mPa.s
Макрогол 20000

Обвивка на капсулата:

Титаниум диоксид
Индиго кармин
Желатин
Еритрозин

6.2 Инкомпатибилности

Неприменливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни предупредувања за чување

Да не се чува на температури повисоки од 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување

6.4 Природа и содржина на пакувањето

Перлалукс тристар блистер – пластична фолија која се состои од 3 слоја

- Надворешната страна – поливинил хлорид
- Во средината – полиетилен со ниска густина
- Внатрешната страна – поливинилиден хлорид



Алуминиумска фолија (дебелина – 20 μm) обложена на надворешната страна со безбоен лак: PVC измешан полимер со акрилат, 6 g/m^2

Или

PVC блистер кој се состои од: поливинилхлорид „генотерм“ чисто стакло, со дебелина од 250 μm ;

Алуминиумска фолија (дебелина – 20 μm) обложена на надворешната страна со безбоен лак: PVC измешан полимер со акрилат, 6 g/m^2

Големина на пакување: 15 Капсули

6.5 Посебни мерки на претпазливост за употреба и фрлање

Не постојат

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ФАРМИКС дооел

Бул. Партизански одреди 14А/10 1000 Скопје

Р. С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

15-9321/14

9. ДАТУМ НА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Обнова на одобрение: 05.06.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2023 година

