

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orungal 100 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține itraconazol 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 192 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari, nr. 0 având corpul de culoare roz transparent și capacul albastru-opac, conținând microgranule filmate de culoare crem.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

1. Candidoză vulvovaginală
2. Pityriasis versicolor
3. Dermatofitiții cauzate de microorganisme sensibile la itraconazol (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) de exemplu tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum.
4. Candidoză orofaringiană
5. Onicomicoze cauzate de dermatofitiți și/sau levuri
6. Tratamentul histoplasmozei
7. Orungal este indicat în tratamentul următoarelor afecțiuni fungice sistemice, când terapia antifungică sistemică de primă linie este neadecvată sau s-a dovedit ineficientă. Aceasta poate fi din cauza patologiei de bază, insensibilității agentului patogen sau toxicității medicamentului.
  - Tratamentul aspergilozei și candidozei
  - Tratamentul criptococozei (incluzând meningita criptococică): în cazul pacienților imunocompromiși cu criptococoză și la toți pacienții cu criptococoză localizată la nivelul sistemului nervos central.

- Terapia de întreținere la pacienții cu SIDA pentru a preveni recăderea patologiei care stă la baza infecției fungice

Orungal este de asemenea indicat în prevenirea infecțiilor fungice în timpul neutropeniei prelungite când tratamentul standard este considerat neadecvat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Orungal se administrează oral și, pentru o absorbție maximă, trebuie luat imediat după masă. Capsulele trebuie înghițite întregi.

Pentru fiecare indicație, schemele de tratament la adulți, sunt după cum urmează:

##### Indicație ginecologică

Indicație	Doză	Durata tratamentului
Candidoză vulvovaginală	200 mg de două ori pe zi	1 zi

##### Indicații dermatologice/mucoase/ofthalmologice

Indicație	Doză	Durata tratamentului
Dermatomicoză	100 mg o dată pe zi	15 zile
Regiuni foarte cheratinizate precum cea plantară în tinea pedis și cea palmară în tinea manus	100 mg o dată pe zi	30 zile
Pityriasis versicolor	200 mg o dată pe zi	7 zile
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg o dată pe zi sau 200 mg	15 zile sau 7 zile

Candidoză orofaringiană	100 mg o dată pe zi	15 zile
La unii pacienți imunocompromiși (de exemplu, pacienți cu neutropenie, SIDA sau pacienți cu transplant de organ), poate fi scăzută biodisponibilitatea itraconazolului din Orungal capsule. De aceea, poate fi necesară dublarea dozei.		
Onicomicoză (unghiile de la picioare cu sau fără afectarea unghiilor de la mâini)	200 mg o dată pe zi	3 luni

Răspunsul clinic și micologic optim pentru infecțiile cutanate, vulvovaginale și orofaringiene este atins după 1 - 4 săptămâni de la încetarea tratamentului și după 6 - 9 luni de la încetarea tratamentului pentru infecțiile unghiale. Aceasta deoarece eliminarea itraconazolului din piele, unghii și mucoasele membranare este mai lentă decât din plasmă.

Durata tratamentului pentru infecțiile fungice sistemice ar trebui să fie ajustată în funcție de răspunsul clinic și micologic la terapie:

<b>Indicație</b>	<b>Doză<sup>1</sup></b>	<b>Observații</b>
Aspergiloză	200 mg o dată pe zi	Creșterea dozei la 200 mg de două ori pe zi în cazul bolilor invazive sau diseminate
Candidoză	100 - 200 mg o dată pe zi	Creșterea dozei la 200 mg de două ori pe zi în cazul bolilor invazive sau diseminate
Criptococoză non-meningeală	200 mg o dată pe zi	
Meningită criptococică	200 mg de două ori pe zi	Vezi pct. 4.4.
Histoplasmoză	200 mg o dată pe zi - 200 mg de două ori pe zi	
Întreținere în SIDA	200 mg o dată pe zi	A se vedea nota de mai jos privind afectarea absorbției
Profilaxia în neutropeniei	200 mg o dată pe zi	A se vedea nota de mai jos privind afectarea absorbției

<sup>1</sup> Durata tratamentului trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic.

Afectarea absorbției la pacienții cu SIDA și la cei cu neutropenie poate conduce la un nivel scăzut al itraconazolului în sânge și la lipsa de eficacitate. În asemenea cazuri este indicată monitorizarea nivelului sanguin și, dacă este necesar, o creștere a dozei de itraconazol la 200 mg de două ori pe zi.

#### Administrare la copii și adolescenți

Deoarece datele despre utilizarea Orungal la copii sunt limitate, utilizarea lui la copii și adolescenți este recomandată numai dacă potențialele beneficii depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

#### Administrare la vârstnici

Deoarece datele despre utilizarea Orungal la vârstnici sunt limitate, utilizarea lui la această categorie de pacienți este recomandată numai dacă potențialele beneficii depășesc riscurile (vezi pct. 4.4). În general, se recomandă ca selecția dozei la un pacient vârstnic să reflecteze gradul de modificare a funcției hepatice, renale și cardiace, precum și medicația concomitentă sau alte afecțiuni concomitente (vezi pct. 4.4).

#### Utilizare la pacienți cu insuficiență renală

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea itraconazol administrat oral la pacienții cu disfuncție renală. Biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi mai mică la pacienții cu insuficiență renală, poate fi luată în considerare o ajustarea a dozei (vezi pct. 4.4).

#### Utilizare la pacienți cu insuficiența hepatică

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea itraconazol administrat oral la pacienții cu disfuncție hepatică. Trebuie administrat cu precauție la administrarea la această populație de pacienți. Poate fi luată în considerare o ajustare a dozei (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2)

### **4.3 Contraindicații**

- Orungal capsule este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate dovedită la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Este contraindicată administrarea concomitentă a substanțelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 cu Orungal capsule. Creșterea concentrațiilor plasmatice a acestor medicamente, determinată de coadministrarea cu itraconazol, poate crește sau prelungi atât efectul terapeutic cât și pe cel advers până la un nivel la care se pot produce situații potențial severe. De exemplu,

concentrațiile plasmatice ale unora dintre medicamentele menționate pot prelungi intervalul QT și produce tahiaritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor, o aritmie potențial fatală. Exemplele specifice sunt enumerate la pct. 4.5.

- Orungal capsule nu trebuie administrat pacienților care prezintă dovezi ale disfuncției ventriculare, precum insuficiență cardiacă congestivă (ICC) sau istoric de ICC cu excepția tratamentului unor infecții cu potențial letal sau al altor infecții grave (vezi pct. 4.4).
- Orungal capsule nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazurilor cu potențial letal (vezi pct. 4.6). Femeile aflate în perioada fertilă și care urmează tratament cu Orungal trebuie să utilizeze metode contraceptive. Contracepția eficientă trebuie continuată până la primul ciclu menstrual ulterior încheierii tratamentului cu Orungal.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Efecte cardiace**

În cadrul unui studiu cu itraconazol administrat intravenos care a inclus voluntari sănătoși, s-a observat o scădere asimptomatică tranzitorie a fracției de ejeție a ventriculului stâng. Aceasta s-a remis înainte de următoarea perfuzie. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații în asociere cu formulările orale.

S-a demonstrat că itraconazolul are un efect inotrop negativ și Orungal a fost asociat cu cazuri de insuficiență cardiacă congestivă. Insuficiența cardiacă a fost raportată mai frecvent în cazul raportărilor spontane la o doză zilnică totală de 400 mg decât în cazul unor doze zilnice totale mai reduse, sugerând astfel faptul că riscul de insuficiență cardiacă poate crește o dată cu creșterea dozei zilnice totale de itraconazol.

Orungal nu trebuie folosit la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic depășește în mod clar riscurile. Această evaluarea a raportului individual beneficiu/risc trebuie să ia în considerare factori precum severitatea afecțiunii, doza și durata tratamentului (de ex. doza zilnică totală) și factorii de risc individuali pentru insuficiența cardiacă congestivă. Factorii de risc includ boală cardiacă, precum boală ischemică sau valvulopatie; boală pulmonară semnificativă, precum boală pulmonară obstructivă cronică, precum și insuficiență renală și alte afecțiuni însoțite de edem. Astfel de pacienți trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive, trebuie tratați cu precauție și trebuie monitorizați în timpul tratamentului pentru semnele și simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Administrarea Orungal trebuie întreruptă dacă în timpul tratamentului apar astfel de semne sau simptome.

Blocantele canalelor de calciu pot avea efecte inotrop negative suplimentare față de cele ale itraconazolului. În plus, itraconazolul poate inhiba metabolizarea blocantelor canalelor de calciu. Așadar, se recomandă prudență la administrarea concomitentă de itraconazol și blocante ale canalelor de calciu (vezi pct. 4.5) datorită riscului crescut de insuficiență cardiacă congestivă.

##### **Potențial de interacțiune medicamentoasă**

Administrarea concomitentă a anumitor medicamente cu itraconazol poate determina modificări ale eficacității itraconazol și/sau ale medicamentelor administrate în asociere, efecte cu risc vital și/sau deces subit. La pct. 4.5 sunt enumerate medicamentele contraindicate, nerecomandate sau recomandate pentru utilizare cu precauție în condițiile asocierii cu itraconazol.

##### **Hipersensibilitate încrucișată**

Sunt disponibile date limitate referitoare la hipersensibilitatea încrucișată între itraconazol și alți agenți antifungici derivați de azol. Se recomandă prudență în prescrierea Orungal la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli.

### **Neuropatie**

În cazul în care apare neuropatia, iar aceasta este atribuită administrării Orungal capsule, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

### **Hipoacuzie**

S-au raportat cazuri de hipoacuzie tranzitorie sau permanentă la pacienții care au primit tratament cu itraconazol. În câteva dintre aceste cazuri a fost administrată concomitent chinidină, care este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). De obicei, hipoacuzia dispare la oprirea tratamentului, dar poate persista la unii pacienți.

### **Rezistență încrucișată**

În cazul candidozei sistemice, dacă sunt suspectate tulpini de *Candida spp* rezistente la fluconazol, nu se poate presupune că acestea sunt sensibile la itraconazol, de aceea sensibilitatea acestora trebuie testată înainte de inițierea terapiei cu Orungal.

### **Interșanjabilitate**

Nu se recomandă interșanjabilitatea între Orungal capsule și itraconazol soluție orală, deoarece expunerea la medicament este mai mare în cazul soluției orale comparativ cu capsule pentru aceeași doză administrată.

### **Efecte hepatice**

În timpul utilizării Orungal, au apărut cazuri foarte rare de hepatotoxicitate gravă, incluzând unele cazuri de insuficiență hepatică acută fatală. În majoritatea cazurilor a fost vorba despre pacienți care aveau afecțiuni hepatice pre-existente, care fuseseră tratați pentru indicații sistemice, care au prezentat alte afecțiuni medicale semnificative și/sau au avut tratament cu alte medicamente hepatotoxice. Unii pacienți nu au prezentat factori de risc evidenți pentru afecțiuni hepatice. Unele dintre aceste cazuri au fost observate în prima lună de tratament, incluzând cazurile apărute în prima săptămână. Trebuie avută în vedere monitorizarea funcției hepatice la pacienții care primesc tratament cu Orungal. Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine medicului orice semne și simptome sugestive pentru hepatită precum anorexie, greață, vărsături, oboseală, dureri abdominale sau urină închisă la culoare. La acești pacienți tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea itraconazol administrat oral la pacienții cu insuficiență hepatică. Trebuie manifestată prudență atunci când medicamentul este administrat la această categorie de pacienți. Se recomandă ca pacienții cu disfuncție hepatică să fie strict monitorizați în cursul tratamentului cu itraconazol. Se recomandă ca, în momentul stabilirii deciziei de inițiere a tratamentului cu alte medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4, să fie avută în vedere timpul de înjumătățire de eliminare prelungit al itraconazol, observat în cadrul studiului clinic în care itraconazol capsule a fost administrat în doză unică la pacienți cu ciroză hepatică.

La pacienții cu enzime hepatice crescute sau anormale, ori cu afecțiuni hepatice active sau care au prezentat hepatotoxicitate în cazul administrării altor medicamente, se descurajează puternic efectuarea tratamentului cu Orungal, cu excepția situațiilor severe sau cu risc vital, în care beneficiul estimat depășește riscul. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la pacienții cu anomalii preexistente ale funcției hepatice sau la aceia care au prezentat hepatotoxicitate în cazul administrării altor medicamente.

### **Aciditate gastrică redusă**

Absorbția itraconazolului din Orungal capsule este diminuată atunci când aciditatea gastrică este redusă. La pacienții cu aciditate gastrică redusă, fie datorită bolii (de exemplu pacienți cu aclorhidrie) fie datorită medicamentelor administrate concomitent (pacienți care iau medicamente ce reduc aciditatea gastrică), se

recomandă administrarea Orungal capsule cu o băutură acidă (precum Cola nedietetică). Activitatea antifungică trebuie monitorizată și doza de itraconazol crescută în funcție de necesități (vezi pct. 4.5).

### **Copii și adolescenți**

Datele clinice referitoare la utilizarea Orungal capsule la copii și adolescenți sunt limitate. Orungal capsule nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic depășește riscurile posibile.

### **Vârstnici**

Datele clinice referitoare la utilizarea Orungal capsule în cazul vârstnicilor sunt limitate. Se recomandă utilizarea Orungal capsule la acești pacienți numai dacă se stabilește faptul că beneficiul potențial depășește riscurile posibile. În general, se recomandă să fie avută în vedere selecția dozei pentru un pacient vârstnic, reflectând frecvența mai mare a diminuării funcției hepatice, renale sau cardiace, precum și a comorbidității sau a altor tratamente medicamentoase administrate concomitent.

### **Insuficiență renală**

Sunt disponibile date limitate privind administrarea orală a itraconazol la pacienții cu insuficiență renală. Este necesară prudență la administrarea medicamentului la această grupă de pacienți.

Biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi redusă la pacienții cu insuficiență renală. Poate fi luată în considerare o ajustare a dozei.

### **Pacienți cu imunitate scăzută**

În cazul unor pacienți cu imunitate scăzută (de ex. pacienți cu neutropenie, cu SIDA sau cu transplant de organe), biodisponibilitatea orală a Orungal capsule poate fi redusă.

### **Pacienți cu infecții fungice sistemice cu potențial letal imediat**

Datorită proprietăților farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu se recomandă inițierea tratamentului cu Orungal capsule la pacienții cu infecții fungice sistemice cu potențial letal imediat.

### **Pacienți cu SIDA**

În cazul pacienților cu SIDA care au primit tratament pentru infecții fungice sistemice precum sporotricoză, blastomicoză, histoplasmoză sau criptococoză (meningeală sau non-meningeală) și care prezintă risc de recădere, medicul curant trebuie să evalueze necesitatea instituirii unui tratament de întreținere.

### **Pacienți cu fibroză chistică**

În cazul pacienților cu fibroză chistică, variabilitatea concentrațiilor terapeutice de itraconazol a fost observată administrând doza de itraconazol soluție orală la starea de echilibru farmacocinetic, folosind 2,5 mg/kg de două ori. Concentrații stabile de > 250 ng/ml la starea de echilibru farmacocinetic au fost obținute la aproximativ 50% dintre pacienții cu vârsta mai mare de 16 de ani, dar la nici unul dintre pacienții cu vârsta sub 16 de ani. Dacă un pacient nu răspunde la tratamentul cu Orungal capsule, trebuie luată în considerare trecerea la un tratament alternativ.

Orungal conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Itraconazol este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4. Alte substanțe care fie au aceeași cale metabolică, fie modifică activitatea CYP3A4 pot influența farmacocinetica itraconazolului. În mod

similar, itraconazol poate modifica farmacocinetica altor substanțe care au aceeași cale metabolică. Itraconazol este un inhibitor potent al CYP3A4 și un inhibitor al glicoproteinei P. Atunci când se utilizează medicație concomitentă, se recomandă consultarea informațiilor referitoare la prescriere, calea de administrare și necesitatea ajustării eventuale a dozelor.

### **Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale itraconazolului**

Medicamentele care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, medicamentele care neutralizează aciditatea gastrică precum hidroxidul de aluminiu sau suprimă secreția acidă, precum antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> și inhibitorii pompei de protoni) deteriorează absorbția itraconazolului din itraconazol capsule. Se recomandă ca aceste medicamente să fie utilizate cu precauție în cazul administrării concomitente cu itraconazol capsule:

- Se recomandă administrarea itraconazolului cu o băutură acidă (precum o cola nedietetică) atunci când acesta se administrează cu medicamente care reduc aciditatea gastrică.
- Se recomandă ca medicamentele care neutralizează aciditatea (de exemplu, hidroxidul de aluminiu) să se administreze cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după administrarea Orungal capsule.
- În cazul administrării concomitente, se recomandă monitorizarea activității antifungice și creșterea dozei de itraconazol, după necesități.

Administrarea concomitentă a itraconazol cu un inductor enzimatic potent al CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea itraconazolului și a hidroxi-itraconazolului la un nivel la care eficacitatea itraconazolului este redusă foarte mult. Exemplele includ:

Medicamente antibacteriene: izoniazida, rifanbutina (vezi de asemenea și pct. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol), rifampicina.

Medicamente anticonvulsivante: carbamazepina (vezi de asemenea și pct. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol), fenobarbital, fenitoină.

Medicamente antivirale: efanvirez, nevirapină.

De aceea, nu se recomandă administrarea unui inductor enzimatic potent al CYP3A4 cu itraconazol. Se recomandă evitarea utilizării acestor medicamente cu 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu itraconazol și în timpul administrării acestuia, cu excepția situației în care beneficiile depășesc riscurile reducerii potențiale a eficacității itraconazolului. În cazul administrării concomitente, se recomandă monitorizarea activității antifungice și creșterea dozei, după necesități.

### **Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale itraconazolului**

Inhibitorii potenți de CYP3A4 pot crește biodisponibilitatea itraconazolului. Exemplele includ:

Medicamente antibacteriene: ciprofoloxacina, claritromicina, eritromicina.

Medicamente antivirale: darunavir potențat cu ritonavir, fosamprenavir potențat cu ritonavir, indinavir (vezi de asemenea și pct. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol), ritonavir (vezi de asemenea și pct. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol).

Se recomandă utilizarea cu precauție a acestor medicamente cu itraconazol capsule. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților la care este necesară administrarea concomitentă de itraconazol și un inhibitor potent de CYP3A4, pentru semne și simptome de creștere sau prelungire a efectelor farmacologice ale itraconazolului, iar doza de itraconazol să fie scăzută în funcție de necesități. Atunci când este necesar, se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatice ale itraconazolului.

### **Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol**

Itraconazolul și metabolitul său principal, hidroxi-itraconazolul, poate exercita un efect inhibitor asupra metabolismului medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 și asupra transportului medicamentului, mediat de către glicoproteina P, care poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale acestor medicament și/sau ale metabolitului/metaboliților activ(i) în situația administrării concomitente cu itraconazol. Aceste concentrații plasmatică crescute pot determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice, precum și ale celor adverse ale acestor medicamente. Este contraindicată administrarea concomitentă cu itraconazolul, a medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4, cunoscute ca determinând prelungirea intervalului QT, întrucât această asocieră poate conduce la tahiaritmii ventriculare, inclusiv la apariția torsadei vârfurilor, o tulburare de ritm cu potențial fatal. La întreruperea tratamentului, concentrațiile plasmatică de itraconazol scad la niveluri aproape nedecelabile în decurs de 7 până la 14 zile, în funcție de doza administrată și de durata tratamentului. În cazul pacienților cu ciroză hepatică sau al subiecților care primesc tratament cu inhibitori ai CYP3A4, declinul concentrațiilor plasmatică este mai lent. Acest aspect este important mai ales în cazul inițierii tratamentului cu medicamente al căror metabolism este influențat de itraconazol.

Medicamentele cu care interacționează se clasifică după cum urmează:

- **Contraindicate:** Medicamente care nu se administrează în nicio situație în asocieră cu itraconazol și timp de până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu itraconazol.
- **Nu se recomandă:** Se recomandă ca utilizarea medicamentului să fie evitată în timpul și până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu itraconazol, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc riscurile potențiale ale reacțiilor adverse. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea clinică a semnelor și simptomelor efectului crescut sau prelungit sau a reacțiilor adverse ale medicamentelor cu care interacționează, iar doza se reduce sau se întrerupe tratamentul în funcție de necesități. Când este necesar, se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatică.
- **Utilizarea cu precauție:** Se recomandă monitorizarea cu precauție atunci când medicamentul se administrează concomitent cu itraconazol. În timpul administrării concomitente, se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților pentru semne și simptome asociate efectelor crescute sau prelungite sau cu reacțiile adverse ale medicamentelor cu care interacționează, iar doza se reduce în funcție de necesități. Când este necesar, se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatică.

Exemple de medicamente a căror concentrație plasmatică ar putea crește datorită itraconazol, prezentate pe clase de medicamente, cu recomandări privind administrarea concomitentă cu itraconazol:

<b>Clasa de medicamente</b>	<b>Contraindicate</b>	<b>Nerecomandate</b>	<b>Utilizate cu precauție</b>
Alfa blocante		tamsulosin	
Analgezice	levacetilmetadol (levometadil), metadonă	fentanil	alfentanil, buprenorfină administrată i.v. și sublingual, oxicodonă sufentanil
Antiaritmice	disopiramidă, dofetilidă, dronedaronă, chinidină		digoxină
Antibacteriene	Telitromicină, la pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică severă	rifabutină <sup>a</sup>	telitromicină



<b>Clasa de medicamente</b>	<b>Contraindicate</b>	<b>Nerecomandate</b>	<b>Utilizate cu precauție</b>
Medicamente anticoagulante și antitrombotice	ticagrelor	apixaban rivaroxaban	cumarină, cilostazol, dabigatran
Anticonvulsivante		carbamazepină <sup>a</sup>	
Antidiabetice			repaglinidă, saxagliptină
Antihelmintice și antiprotozoare	halofantrină		praziquantel
Antihistaminice	astemizol, mizolastin, terfenadină		bilastin ebastină
Medicamente antimigrenoase	Alcaloizi de ergotamină, precum dihidroergotamină, ergometrină (ergonovină), ergotamină, metilergometrină (metilergonovină)		eletriptan
Antineoplazice	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib nilotinib, sunitinib trabectedin	bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, lapatinib, ponatanib, trimetrexat, alcaloizi de vincamină
Antipsihotice, anxiolitice și hipnotice	lurasidonă, midazolam administrat oral, pimozidă, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspironă, haloperidol, midazolam administrat i.v., perospironă, quetiapină, ramelteon, risperidonă
Medicamente antivirale		simeprevir	maraviroc, indinavir <sup>b</sup> , ritonavir <sup>b</sup> , saquinavir
Beta blocante			nadolol
Blocante ale canalelor de calciu	bepiridil, felodipină, lercanidipină, nisoldipină		alte dihidropiridine, verapamil
Medicamente	ivabradină,	aliskiren	bosentan, riociguat

Clasa de medicamente	Contraindicate	Nerecomandate	Utilizate cu precauție
cardiovasculare, Diverse	ranolazină	sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare	
Diuretice	eplerenonă		
Medicamente gastrointestinale	cisapridă, domperidonă		aprepitant,
Imunosupresoare		everolimus	budesonidă, ciclesonidă, ciclosporină, dexametazonă, fluticazonă, metilprednisolon, rapamicină (de asemenea cunoscută ca sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Antihiperlipemiant	lovastatină, simvastatină		atorvastatină
Medicamente pentru tractul respirator		salmeterol	
SSRI, antidepresive triciclice și înrudite			reboxetină
Medicamente urologice	fesoterodină, la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, sau la cei cu insuficiență hepatică moderată până la severă solifenacină, la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, sau la cei cu insuficiență hepatică moderată până la severă	darifenacin, vardenafil	fesoterodină, imidafenacin, oxibutin, sildenafil administrat în disfuncția erectilă, solifenacin, tadalafil, tolterodină
Altele	colchicină, la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică	colchicină, conivaptan, tolvaptan	alitreinoin (formă de prezentare orală), cinacalcet, mozavaptan

<sup>a</sup>Vezi de asemenea Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice de itraconazol

<sup>b</sup> Vezi de asemenea Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de itraconazol

### Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi scăzute de itraconazol

Administrarea concomitentă a itraconazol cu un AINS precum meloxicam poate scădea concentrațiile plasmatice ale meloxicam. Se recomandă utilizarea cu precauție a meloxicam la administrarea concomitentă cu itraconazol și monitorizarea efectelor sale sau a reacțiilor adverse. Se recomandă adaptarea în funcție de necesități a dozei de meloxicam, atunci când acesta se administrează concomitent cu itraconazol.

## **Copii și adolescenți**

Studiile referitoare la interacțiunile medicamentoase au fost realizate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Orungal capsule nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât în cazurile cu risc vital, când beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscurile potențiale asupra fătului (Vezi pct. 4.3).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (Vezi pct.5.3).

Există date limitate cu privire la utilizarea Orungal în timpul sarcinii. Au fost raportate cazuri de anomalii congenitale după punerea pe piață a medicamentului. Aceste cazuri au inclus malformații scheletice, ale tractului genito-urinar, malformații cardiovasculare și oculare, precum și malformații cromozomiale și multiple. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu Orungal.

Datele epidemiologice referitoare la expunerea la Orungal în primul trimestru de sarcină – mai ales la paciențele care urmează un tratament pe termen scurt pentru candidoza vulvovaginală – nu au evidențiat un risc crescut de malformații în comparație cu paciențele din grupul de control care nu au fost expuse la agenți teratogeni cunoscuți.

#### *Femeile aflate în perioada fertilă*

Femeile aflate în perioada fertilă și care urmează tratament cu Orungal capsule trebuie să utilizeze metode contraceptive. Contracepția eficientă trebuie continuată până la primul ciclu menstrual după terminarea tratamentului cu Orungal.

#### *Alăptarea*

O cantitate foarte mică de itraconazol este excretată în laptele uman. Prin urmare, beneficiile așteptate în urma tratamentului cu Orungal capsule trebuie evaluate față de riscul potențial al alăptării. În caz de incertitudine, pacienta nu trebuie să alăpteze.

#### *Fertilitatea*

Informații relevante ale itraconazol privind datele de fertilitate la animale sunt disponibile la pct. 5.3.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie luată în considerare posibilitatea de reacții adverse, care pot să apară în unele situații, cum sunt amețeală, tulburări vizuale și pierderea auzului (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu Orungal capsule și/sau în raportările spontane în timpul supravegherii după punerea pe piață pentru toate formulările de Orungal.

În cadrul studiilor clinice care au implicat 2104 de pacienți cărora li s-a administrat itraconazol pentru tratamentul dermatomicozelor sau al onicomicozelor, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul studiilor clinice au fost de origine gastrointestinală, dermatologică și hepatică.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la medicament pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în funcție de incidență, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); Foarte rare ( $< 1/10000$ ); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Raportarea reacțiilor adverse la medicament după punerea pe piață sunt prezentate pe categorii de frecvență și provin din studiile clinice sau studiile epidemiologice cu Orungal capsule. Spre deosebire de studiile clinice, în cazul raportărilor spontane nu se poate stabili o frecvență exactă. Așadar, frecvența acestor raportări este clasificată ca fiind necunoscută.

<b>Clasificare pe aparate și sisteme</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>		sinuzită, rinită, infecții ale tractului respirator superior		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			leucopenie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		hipersensibilitate*		boala serului, edem angioneurotic, reacții anafilactice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>				Hipertrigliceridemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	cefalee		hipoestezie, parestezii, disgeuzie	
<b>Tulburări oculare</b>			diplopie, vedere încețoșată	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			tinitus	hipoacuzie tranzitorie sau permanentă*
<b>Tulburări cardiace</b>				insuficiență cardiacă congestivă*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			dispnee	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	durere abdominală, greață	vărsături, diaree, constipație, dispepsie, flatulență	pancreatită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		anomalii ale funcției hepatice	hiperbilirubinemie	toxicitate hepatică (inclusive hepatită acută fulminantă cu potențial letal*)

Clasificare pe aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit		necroliză epidermică toxică, sd. Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă acută generalizată, eritem multiform, dermatită exfoliativă, vasculită leucocitoclastică, alopecie, fotosensibilitate
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			polakiurie	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		tulburări menstruale	disfuncție erectile	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			Edem	
<b>Investigații diagnostice</b>			creatinfosfokinază serică crescută	creatinfosfokinază sangvină crescută

\* vezi pct. 4.4.

Lista următoare de reacții adverse asociată cu itraconazol a fost raportată în studiile clinice cu itraconazol administrat sub formă de soluție orală și itraconazol administrat i.v.

**Tulburări hematologice și limfatice:** granulocitopenie, trombocitopenie.

**Tulburări ale sistemului imunitar:** reacție anafilactoidă.

**Tulburări metabolice și de nutriție:** hiperglicemie, hiperpotasemie, hipopotasemie, hipomagnezemie.

**Tulburări psihiatrice:** status confuzional.

**Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie periferică, amețeli, somnolență.

**Tulburări cardiace:** insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, tahicardie.

**Tulburări vasculare:** hipertensiune arterială, hipotensiune arterială.

**Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** edem pulmonar, disfonie, tuse.

**Tulburări gastrointestinale:** tulburări gastro-intestinale.

**Tulburări hepatobiliare:** insuficiență hepatică, hepatită, icter.

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:** erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, hiperhidroză.

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:** mialgie, artralgie.

**Tulburări renale și ale căilor urinare:** insuficiență renală, incontinență urinară.

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** edem generalizat, edem facial, durere cardiacă, pirexie, dureri, fatigabilitate, frisoane.

**Investigații diagnostice:** Alanin aminotransferaza crescută, asparat aminotransferază crescută, fosfataza alcalină sanguină crescută, lactat dehidrogenază sanguină crescută, azotemie crescută, gama-glutamilttransferază crescută, enzime hepatice crescute, examen de urină patologic.

## *Copii și adolescenți*

Siguranța Orungal capsule a fost evaluată la 165 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani care au participat la 14 studii clinice (4 dublu-orb, studii controlate cu placebo; 9 studii clinice deschise și un studiu cu o etapă de tratament deschis, urmată de o etapă de tratament dublu-orb). Acestor pacienți li s-a administrat cel puțin o doză de Orungal capsule pentru tratamentul infecțiilor fungice sau pentru tratamentul candidozelor orale sau al infecțiilor fungice sistemice și au furnizat datele de siguranță.

Pe baza datelor de siguranță agregate din aceste studii clinice, reacțiile adverse raportate frecvent au fost cefalee (3,0%), vărsături (3,0%), diaree (2,4%), durere abdominală (2,4%), disfuncție hepatică (1,2%), hipotensiune arterială (1,2%), greață (1,2%) și urticarie (1,2%). În general, natura reacțiilor adverse la copii și adolescenți este similară cu cea a reacțiilor observate la adulți, însă incidența este mai mare la copii și adolescenți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat mai jos.

### **România**

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

## **4.9 Supradozaj**

În general, evenimentele adverse raportate în cadrul supradozajului au fost concordante cu cele raportate în cazul utilizării itraconazolului (vezi pct. 4.8).

### Tratament

În caz de supradozaj, pacienții trebuie tratați simptomatic, iar tratamentul constă în măsuri de susținere. În cazul în care se consideră adecvat, se poate administra cărbune activat.

Itraconazolul nu poate fi îndepărtat prin hemodializă.

Nu există antidot specific.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice pentru uz sistemic, derivați de triazol, codul ATC: J02AC02.

### Mecanism de acțiune

Itraconazolul inhibă 14 $\alpha$ -demetilaza fungică, ceea ce are ca rezultat depleția ergosterolului și întreruperea sintezei membranare fungice.

Itraconazolul, un derivat triazolic, are un spectru larg de activitate.

Studii *in vitro* au demonstrat că itraconazolul afectează sinteza ergosterolului în celulele fungice. Ergosterolul este un component vital al membranei celulare fungice. Inhibarea sintezei acestuia duce în final la efectul antifungic.

Pentru itraconazol, valoarea critică a fost stabilită doar pentru *Candida* spp. din infecțiile micotice superficiale (CLSI M27-A2). În conformitate cu CLSI valoarea critică este descrisă astfel: sensibile  $\leq 0.125$ ; sensibile, dependente de doză 0.25-0.5 și rezistente  $\geq 1$  microgram/ml. Valorile critice interpretabile nu au fost stabilite pentru fungi filamentoși.

Valoarea critică pentru metodologia EUCAST a fost stabilită pentru *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* and *A. terreus* este descrisă astfel: sensibile  $\leq 1$  mg/l, rezistente  $>2$  mg/l. Valoarea critică EUCAST a itraconazol nu a fost stabilită pentru *Candida* spp.

Studii *in vitro* au demonstrat că itraconazolul, în concentrații uzuale  $\leq 1$  microgram/ml, inhibă dezvoltarea unui spectru larg de fungi patogeni pentru om.

Aceștia includ:

*Candida* spp., (inclusiv *C. Albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* și *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., including *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* and *Trichosporon* spp.. *In vitro* itraconazolul are acțiune atât asupra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp cât și asupra altor tipuri de fungi și levuri. *C. Candida krusei*, *Candida glabrata* și *Candida tropicalis* sunt în general speciile de *Candida* cel mai puțin sensibile, cu unele cazuri izolate care au demonstrat o rezistență inegalabilă la itraconazol *in vitro*. Principalele tipuri de fungi care nu sunt inhibitate de itraconazol sunt *Zygomycetes* (ex. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. și *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans* și *Scopulariopsis* spp.

Se pare că rezistența la derivații azolici se dezvoltă lent și este deseori rezultatul a numeroase mutații genetice. Mecanismele care au fost descrise sunt: supraexprimarea genei ERG11 care codifică enzima țintă 14 $\alpha$ -demetilază, mutații de vârf ale ERG11 care au ca rezultat scăderea afinității pentru țintă și/sau supraexprimarea transportorului având ca rezultat un eflux crescut. În cazul *Candida* spp., s-a observat o rezistență încrucișată între membrii clasei de derivați azolici deși rezistența la unul dintre membrii clasei nu conferă în mod necesar rezistență la alți azoli. Au fost raportate tulpini de *Aspergillus fumigatus* cu rezistență la itraconazol.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Caracteristici farmacocinetice generale*

Concentrațiile plasmatice maxime ale itraconazolului sunt atinse în decurs de 2 până la 5 ore după administrarea orală. Ca o consecință a farmacocineticii non-lineare, itraconazol se acumulează plasmatic după administrarea unor doze multiple. În general, concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse într-un interval de 15 zile, cu valori ale  $C_{max}$  de 0,5  $\mu$ g/ml, 1,1  $\mu$ g/ml și 2,0  $\mu$ g/ml după administrarea orală a 100 mg o dată pe zi, 200 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg de două ori pe zi. În general, timpul de înjumătățire de eliminare a itraconazol se situează în intervalul 16 - 28 ore după administrarea unei singure doze și crește la 34 – 42 ore după administrarea unor doze repetate. La întreruperea tratamentului, concentrațiile plasmatice ale itraconazol scad la un nivel aproape nedecelabil în decurs de 7 - 14 zile, în funcție de doză și durata tratamentului. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic total al itraconazol după administrarea intravenoasă este 278 ml/min. Clearance-ul itraconazol scade la administrarea unor doze mai mari, datorită metabolismului hepatic saturabil.

### *Absorbție*

În urma administrării orale, itraconazolul este absorbit rapid. Concentrațiile plasmatice maxime ale medicamentului nemodificat sunt atinse după 2 – 5 ore de la administrarea unei doze orale. Biodisponibilitatea absolută observată a itraconazolului este de aproximativ 55%. Biodisponibilitatea orală este maximă atunci când capsulele sunt administrate imediat după o masă principală. Absorbția itraconazol capsule este redusă la subiecții cu aciditate gastrică diminuată, precum subiecții care iau medicamente cunoscute ca exercitând un efect supresor asupra secreției gastrice acide (de exemplu antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, inhibitori ai pompei de protoni) sau subiecții cu aclorhidrie determinată de anumite afecțiuni (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Absorbția itraconazolului în condiții de repaus alimentar la acești subiecți este crescută atunci când Orungal capsule este administrat cu o băutură acidă (precum cola nedietetică). Când Orungal capsule a fost administrat în doză unică de 200 mg în condiții de repaus alimentar cu cola nedietetică după tratamentul cu ranitidină, un antagonist al receptorului H<sub>2</sub>, absorbția itraconazol a fost comparabilă cu aceea observată în situația administrării Orungal în monoterapie. (vezi pct. 4.5)

Expunerea itraconazol este mai mică în cazul administrării capsulelor comparativ cu soluția orală, în doze egale (vezi pct. 4.4.)

*Distribuție*Itraconazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99,8%), albumina fiind componentul principal de legătură (99,6% pentru hidroxi-metabolitul). Are de asemenea o afinitate deosebită pentru lipide. Doar 0,2% din itraconazolul plasmatic este prezent sub formă liberă. Volumul aparent de distribuție al itraconazolului este mare (>700 l), sugerând distribuția sa largă la nivelul țesuturilor: concentrațiile din plămâni, rinichi, ficat, oase, stomac, splină și mușchi s-au demonstrat a fi de două sau de trei ori mai mari decât concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Raportul între valorile cerebrale și cele plasmatice a fost de aproximativ 1 conform rezultatelor obținute în urma măsurătorilor la câinii beagle, iar captarea în țesuturile cheratinizate, mai ales la nivelul pielii, este de până la patru ori mai mare. Concentrațiile la nivelul lichidului cefalorahidian sunt mult mai scăzute decât la nivelul plamei, însă eficacitatea împotriva infecțiilor prezente în lichidul cefalorahidian a fost demonstrată.

### *Metabolizare*

Itraconazolul este metabolizat predominant de către ficat rezultând un număr mare de metaboliți. Studiile *in vitro* au demonstrat că CYP3A4 este sistemul enzimatic major implicat în metabolizarea itraconazolului. Unul dintre metaboliții principali este hidroxi-itraconazolul, care are *in vitro* o activitate antifungică comparabilă cu a itraconazolului; concentrațiile plasmatice minime ale acestui metabolit sunt de aproape două ori mai mari decât cele ale itraconazolului.

### *Eliminare*

Aproximativ 35% din itraconazol este excretat în principal sub formă de metaboliți inactivi în urină, într-o săptămână și aproape 54% în fecale. Excreția renală a acestuia reprezintă mai puțin de 0,03% din doză, în timp ce excreția fecală a medicamentului nemodificat variază între 3-18% din doză. La doze mari clearance-ul itraconazolului scade datorită saturării metabolismului hepatic.

### *Liniaritate/non-liniaritate*

Ca o consecință a farmacocineticii non-lineare, itraconazolul se acumulează în plasmă în urma administrării dozelor multiple. Concentrațiile la stare de echilibru sunt atinse în general în decurs de 15 zile, cu valori ale C<sub>max</sub> și ASC de 4 până la 7 ori mai mari decât cele observate în urma administrării unei doze unice. În urma administrării dozelor repetate timpul mediu de înjumătățire al itraconazolului este de aproximativ 40 de ore.



### *Grupe speciale de pacienți*

#### **Insuficiență hepatică:**

În cadrul unui studiu farmacocinetic în care au fost incluși 6 subiecți sănătoși și 12 subiecți cu ciroză, s-a administrat o singură doză de 100 mg itraconazol (o capsulă de 100 mg). Între cele două grupuri nu s-au observat diferențe semnificative statistice ale ASC<sub>0-∞</sub>. La pacienții cu ciroză s-a observat o reducere semnificativă statistic a valorii medii a C<sub>max</sub> (47%) și creșterea de două ori a timpului de înjumătățire (37 ± 17 față de 16 ± 5 ore) a itraconazolului, în comparație cu subiecții sănătoși.

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea pe termen lung a itraconazolului la pacienții cu ciroză. (Vezi pct. 4.2 și 4.4)

**Insuficiență renală:** Datele referitoare la utilizarea itaconazolului pe cale orală la pacienții cu insuficiență renală sunt insuficiente. Se recomandă administrarea cu prudență a acestui medicament la această populație de pacienți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat toxicitate genică, carcinogenicitate primară sau afectarea fertilității. În cazul dozelor mari, s-au observat efecte asupra corticosuprarenalei, ficatului, sistemului fagocitar mononuclear dar cu relevanță scăzută pentru utilizarea clinică propusă. S-a demonstrat că itraconazolul, administrat în doze mari, provoacă o creștere doză - dependentă a toxicității materne, a embriotoxicității și teratogenicității la șobolani și șoareci. În urma administrării cronice de itraconazol s-a observat o scădere globală a densității minerale osoase la câinii tineri, iar la șobolani o scădere a activității osoase la nivelul oaselor late, îngustarea zonei compacte a oaselor mari și o fragilitate osoasă crescută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei:*

Microgranule de zahăr și amidon  
Hipromeloză 2910 5 mPa.s  
Macrogol 20000

#### *Capul capsulei:*

Dioxid de titan (E 171)  
Indigotină (E 132)  
Gelatină

#### *Corpul capsulei:*

Eritrozină (E 127)  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din Al/PVC-PE-PVDC a 4 capsule

Cutie cu 3 blistere din Al/PVC-PE-PVDC a câte 5 capsule

Cutie cu 7 blistere din Al/PVC-PE-PVDC a câte 4 capsule

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse  
Belgia

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11593/2019/01-02-03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019