

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100325
Разрешение №	69820
BG/MA/MP -	10-09-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Итраконазол Фунгизол 100 mg твърди капсули
Itraconazol Fungizol 100 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg итраконазол (*itraconazole*).

Помощно вещество с известен ефект: Всяка твърда капсула съдържа 224,31 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Твърди желатинови капсули № 0, с непрозрачни зелени капачка и тяло, съдържащи жълто-бежови сферични микрогранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

1. Вулвовагинална кандидоза
2. Пителиазис верзиколор
3. Дерматофитози, причинени от организми, чувствителни към итраконазол
4. Перорална кандидоза
5. Гъбичен кератит
6. Системни микози
7. Онихомикоза

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Графиците за лечение при възрастни за всяко показание са както следва:

Повърхностна микоза	Доза	Продължителност на лечението
– Вулвовагинална кандидоза	200 mg два пъти дневно или 200 mg веднъж дневно.	1 ден или 3 дни
– Пителиазис верзиколор	200 mg веднъж дневно	7 дни
– Дерматофитози, причинени от организми, чувствителни към итраконазол	100 mg веднъж дневно или 200 mg веднъж дневно	15 дни или 7 дни



– Tinea pedis, tinea manuum	100 mg веднъж дневно или 200 mg два пъти дневно	30 дни или 7 дни
– Перорална кандидоза	100 mg веднъж дневно	15 дни
При някои имуносупресирани пациенти, напр. при неутропения, СПИН или след органна трансплантация, бионаличността на итраконазол може да бъде намалена. Може да бъде показано удвояване на дозата.		
- Гъбичен кератит	200 mg веднъж дневно	21 дни Продължителността на лечението трябва да се коригира според клиничния отговор.

Онихомикоза, причинена от дерматофити и/или дрожди									
Интервална терапия					Доза и продължителност на лечението				
					Интервалната терапия включва следния режим на дозиране: 2 твърди капсули 2 пъти дневно (еквивалентни на 400 mg итраконазол дневно) в продължение на една седмица. Интервалните лечения винаги се прекъсват с 3-седмичен интервал без прием (вижте приложената таблица). Клиничният отговор ще се види, когато нокътят порасне отново след спиране на лечението.				
Локализация на гъбичните заболявания на ноктите	седмица 1	седмица 2	седмица 3	седмица 4	седмица 5	седмица 6	седмица 7	седмица 8	седмица 9
Ноктите на краката със или без засягане на ноктите на ръцете	Интервална терапия 11°	Седмици без итраконазол			Интервална терапия 2°	Седмици без итраконазол			Интервална терапия 3°
Само ноктите на ръцете	Интервална терапия 11°	Седмици без итраконазол			Интервална терапия 12°				
Продължителна терапия					Доза		Продължителност на лечението		
Нокти на краката със или без засягане на ноктите на ръцете					200 mg веднъж дневно		3 месеца		



Елиминирането на итраконазол от кожата и нокътната тъкан е по-бавно, отколкото в плазмата. Оптимални микологични и клинични резултати се постигат 2 до 4 седмици след спиране на лечението на повърхностната микоза и 6 до 9 месеца след спиране на лечението на инфекции на ноктите.

Системни микози	Доза*	Средна продължителност	ЗАБЕЛЕЖКИ
Лечение на аспергилоза	200 mg веднъж дневно	2-5 месеца	Увеличете дозата до 200 mg два пъти дневно при пациенти, които имат инвазивно или дисеминирано заболяване
Лечение на кандидоза	100 – 200 mg веднъж дневно	3 седмици – 7 месеца	В случай на инвазивно или дисеминирано заболяване, увеличете до 2 пъти дневно (сутрин и вечер) 2 твърди капсули (еквивалентни на 400 mg итраконазол на ден).
Лечение на неменингеална криптококоза	200 mg веднъж дневно	2 месеца - 1 година	
Лечение на криптококов менингит	200 mg два пъти дневно	2 месеца - 1 година	Поддържаща терапия, вижте точка 4.4
Хистоплазмоза	200 mg веднъж дневно - 200 mg два пъти дневно	8 месеца	
Лимфокожна и кожна споротрихоза	100 mg или 200 mg веднъж дневно (локализирани лезии) или 200 mg два пъти дневно (обширни лезии)	3- 6 месеца	
Екстракутанна споротрихоза	200 mg два пъти дневно	12 месеца	
Лечение на паракокцидиоидомикоза	100 mg веднъж дневно	6 месеца	Няма налични данни за ефикасността на итраконазол капсули в посочената дозировка за лечение на паракокцидиоидомикоза при пациенти със СПИН.
Лечение на хромомикоза	100 - 200 mg веднъж дневно	6 месеца	
Бластомикоза	100 mg веднъж дневно – 200 mg два пъти дневно	6 месеца	

*Продължителността на лечението на системни микози трябва да се коригира въз основа на клиничния отговор.



Специални популации

Педиатрична популация

Употребата на итраконазол капсули при деца и юноши не се препоръчва, освен ако възможните ползи не превишават възможните рискове (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Клиничните данни относно приемането на итраконазол капсули при пациенти в старческа възраст са ограничени. Приемането на итраконазол капсули при тези пациенти се препоръчва единствено ако е определено, че потенциалните ползи са повече от потенциалните рискове. Обикновено се препоръчва да се вземе предвид изборът на доза при пациент в старческа възраст, който отразява по-високата честота на намалената чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и на едновременно заболяване или друга лекарствена терапия (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Налични са ограничени данни за употреба на перорален итраконазол при пациенти с чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с внимание, когато този лекарствен продукт се прилага при такава група пациенти (вж. точка 5.2)

Бъбречно увреждане

Налични са ограничени данни за употреба на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Експозицията на итраконазол може да е по-ниска при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Трябва да се подхожда с внимание, когато този лекарствен продукт се прилага при такава група пациенти и може да се обмисли коригиране на дозата.

Начин на приложение

Итраконазол капсули са за перорално приложение и трябва да се приемат веднага след хранене за максимална абсорбция. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Итраконазол Фунгизол 100 mg твърди капсуси е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към итраконазол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Итраконазол капсули не трябва да се прилага при пациенти с данни за камерна дисфункция като застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) или анамнеза за ЗСН, освен за лечение на животозастрашаващи или други сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

Итраконазол капсули не трябва да се използват по време на бременност (с изключение на животозастрашаващи случаи). Вижте точка 4.6.

Жени с детероден потенциал, приемащи капсули итраконазол, трябва да използват предпазни мерки за контрацепция. Ефективната контрацепция трябва да продължи до менструалния цикъл след края на лечението с итраконазол капсули.

Съвместното приложение на няколко субстрата на CYP3A4 с итраконазол капсули е противопоказно (вижте точки 4.4 и 4.5). Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези субстрати, което може да доведе до удължаване на ефектите и на двете терапии, както и до удължаване на нежеланите реакции, така че да възникне потенциално сериозно състояние. Например, повишените плазмени концентрации на някои от тези лекарства могат да доведат до удължаване на QT интервала и камерни тахиаритмии, включително появата на torsades de pointes, потенциално фатална аритмия. Конкретни примери са дадени в точка 4.5.



Те включват:

Аналгетици; Анестетици		
Ерго алкалоиди (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергометрин)		
Антибактериални за системна употреба; Антимикробактериални; Антимикотици за системна употреба		
Изавуконазол		
Антихелминтици; Антипротозойни		
Халофантрин		
Антихистамини за системна употреба		
Астемизол	Мизоластин	Терфенадин
Антинеопластични средства		
Иринотекан	Венетоклакс (при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия по време на фазата на започване и титриране на дозата на венетоклакс)	
Антитромботични средства		
Дабигатран	Тикагрелор	
Антивирусни за системна употреба		
Омбитасвир /паритапревир/ритонавир (със или без дасабувир)		
Сърдечно-съдова система (средства, действащи върху ренин-ангиотензин системата; антихипертензивни средства; бета-блокери; блокери на калциевите канали; сърдечна терапия; диуретици)		
Аликсирен	Еплеренон	Хинидин
Бепридил	Финеренон	Ранолазин
Дизопирамид	Ивабрадин	Силденафил (белодробна хипертония)
Дофетилид	Лерканидипин	
Дронедарон	Низолдипин	
Лекарства за стомашно-чревни проблеми, включително антидиарийни, чревни противовъзпалителни/антиинфекциозни средства; Антиеметици и средства против гадене; Лекарства за запек; Лекарства за функционални стомашно-чревни нарушения		
Цизаприд	Домперидон	Налоксегол
Имуносупресанти		
Воклоспорин		
Лекарства, регулиращи липидите		
Ловастатин	Ломитапид	Симвастатин
Психоаналептици; Психолептици (напр. антипсихотици, анксиолитици и хипнотици)		



Луразидон	Пимозид	Сертиндол
Мидазолам (перорален)	Кветиапин	Триазолам
Урологични лекарства		
Аванафил	Дарифенацин	Солифенацин (при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено до тежко чернодробно увреждане)
Дапоксетин	Фезотеродин (при пациенти с умерено или тежко бъбречно или чернодробно увреждане).	Варденафил Vardenafil (при пациенти над 75 години).
Разни лекарства и други вещества		
Колхицин (при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане)	Елиглулат (при пациенти, които са CYP2D6 бавни метаболитатори (PM), CYP2D6 междинни метаболитатори (IMs) или екстензивни метаболитатори (EMs), които приемат силен или умерен инхибитор на CYP2D6).	

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

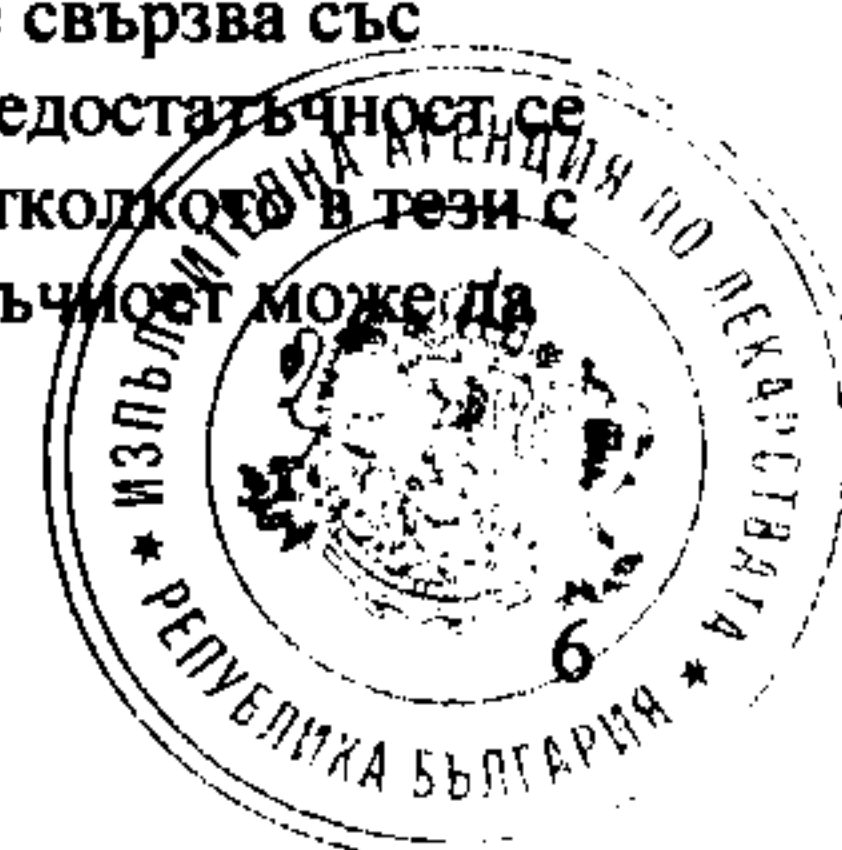
Кръстосана свръхчувствителност

Няма информация по отношение на кръстосаната чувствителност между итраконазол и други азолови антимиотици. Необходимо е допълнително внимание при предписване на итраконазол капсули на пациенти със свръхчувствителност към други азолови продукти.

Сърдечно-съдови ефекти

В изследване, проведено със здрави доброволци, на които е приложен интравенозно итраконазол, е било наблюдавано преходно, безсимптомно намаление на левокамерната фракция на изтласкване. То е отзвучало преди следващата инфузия. Клиничното значение на тези резултати при перорално приложение на итраконазол е неизвестно.

Доказано е, че итраконазол притежава отрицателен инотропен ефект и се свързва със съобщения за застойна сърдечна недостатъчност. За застойна сърдечна недостатъчност се съобщава по-често в спонтанни доклади при 400 mg обща дневна доза, отколкото в тези с по-ниски дневни дози, което предполага, че рискът от сърдечна недостатъчност може да се увеличи заедно с общата дневна доза на итраконазол.



Итраконазол не трябва да се приема от пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, освен ако ползите не превишават значително риска. За подобна индивидуална оценка полза/риск трябва да вземат под внимание фактори като тежест на заболяването, дозов режим (напр. обща дневна доза), и индивидуалните рискови фактори за развитие на застойна сърдечна недостатъчност. Тези рискови фактори включват сърдечни заболявания като исхемични и валвуларни болести, сигнификантно пулмонарно заболяване, като хронично обструктивно пулмонарно заболяване; бъбречна недостатъчност и други едематозни заболявания. Такива пациенти трябва да бъдат информирани за симптомите и признаците на застойна сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат третираны с внимание и трябва да бъдат мониторираны за симптоми и признаци на застойна сърдечна недостатъчност по време на лечението; ако такива симптоми и признаци се появят по време на лечението, приемът на итраконазол трябва да бъде прекратен.

Блокерите на калциевите канали могат да притежават негативен инотропен ефект, който може да се прибави към този на итраконазола. В допълнение към това, итраконазол може да инхибира метаболизма на блокерите на калциевите канали. Поради това, трябва да има повишено внимание при съвместното прилагане на итраконазол и блокери на калциевите канали (вж. точка 4.5) поради повишен риск от развитие на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН).

Чернодробни ефекти

При употреба на итраконазол капсули са наблюдавани много редки случаи на тежка хепатотоксичност, включително някои случаи на летална чернодробна недостатъчност. Повечето от тези случаи са били съобщени при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или лекувани за системни инфекции и пациенти с други заболявания и/или приемащи други хепатотоксични лекарства. Някои пациенти не са имали явни фактори за развитие на чернодробно заболяване. Наблюдавани са няколко случая през първия месец на лечение, включително няколко случая през първата седмица. При пациенти, приемащи итраконазол капсули, трябва редовно да се проследява чернодробната функция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за признаци и симптоми на хепатит като анорексия, гадене, повръщане, умора, коремна болка или тъмна урина. При тези пациенти лечението трябва незабавно да се прекрати и да се проведат изследвания на чернодробната функция.

Съществуват ограничени данни относно пероралния прием на итраконазол при пациенти с чернодробни нарушения. Трябва да се подхожда внимателно, когато лекарството се прилага в тази популация от пациенти. Препоръчва се пациентите с нарушена чернодробна функция да бъдат внимателно наблюдавани, когато приемат итраконазол. Препоръчва се да се има предвид удълженият полуживот на елиминация на итраконазол, наблюдаван в клиничното изпитване с една перорална доза итраконазол капсули при пациенти с цироза, при вземането на решение за започване на терапия с други лекарства, метаболизиращи чрез CYP3A4.

При пациенти, които са с повишени или анормални чернодробни ензими, активно чернодробно заболяване или които проявяват чернодробна токсичност спрямо други лекарства, лечение с итраконазол капсули силно не се препоръчва, освен ако няма сериозна или животозастрашаваща ситуация, при която очакваната полза е по-голяма от рисковете. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция да се извършва при пациенти с предварително съществуващи аномалии на чернодробната функция или при такива, които са изпитали чернодробна токсичност с други лекарства. (вижте точка 5.2)

Намалена стомашна киселинност

Абсорбцията на итраконазол от итраконазол капсули е нарушена, когато стомашната киселинност е намалена. При пациенти с намалена стомашна киселинност, независимо дали е от заболяване (например пациенти с ахлорхидрия) или от едновременно прилагане на лекарства (например пациенти, които приемат лекарства, намаляващи стомашната



киселинност), се препоръчва итраконазол капсули да се приема с киселинообразуваща напитка (като например недиетична кола).

Противогъбичното действие трябва да се проследява и при необходимост да се увеличи дозата итраконазол. Вижте точка 4.5.

Деца и юноши

Безопасността и ефективността на итраконазол при педиатрични пациенти под 18 години не е установена (вж. точки 4.8 и 5.2). Употребата на итраконазол капсули при педиатрични пациенти не се препоръчва, освен ако не се установи, че потенциалната полза превишава потенциалните рискове.

Старческа възраст

Съществуват ограничени клинични данни за употреба на итраконазол капсули при пациенти в старческа възраст. Препоръчително е прилагането на итраконазол капсули при тези пациенти, единствено ако е установено, че потенциалните ползи надвишават значително потенциалния риск. Обикновено се препоръчва изборът на доза при пациент в старческа възраст да е съобразен с по-високата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и със съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия.

Бъбречно увреждане

Съществуват ограничени данни за пероралната употреба на итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Експозицията на итраконазол може да е по-ниска при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Наблюдавани са големи междуиндивидуални вариации, когато тези пациенти са приемали итраконазол под формата на капсули (вж. точка 5.2).

Употребата на това лекарство при тази популация пациенти трябва да се прави с повишено внимание и може да се обмисли коригиране на дозата.

Загуба на слуха

Транзиторна или перманентна загуба на слуха е наблюдавана при пациенти на лечение с итраконазол. Някои от тези доклади включват едновременно приложение на хинидин, приемът на който е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.5). Обикновено загубата на слуха отшумява при прекратяване на лечението, но може да персистира при някои пациенти.

Имунокомпрометирани пациенти

При някои имунокомпрометирани пациенти (например с неутропения, СПИН или пациенти с трансплантирани органи) пероралната бионаличност на итраконазол капсули може да е намалена.

Пациенти с пряко животозастрашаващи форми на системни гъбични инфекции

Предвид фармакокинетичните свойства на итраконазол (вж. точка 5.2) перорално приложение на итраконазол капсули не се препоръчва като начална терапия при пряко животозастрашаващи системни гъбични инфекции.

Пациенти със СПИН

При пациенти със СПИН, лекувани за системни гъбични инфекции като споротрихоза, бластомикоза, хистоплазмоза или криптококоза (менингеална и неменингеална) и при които се счита, че съществува риск от рецидив, трябва да бъде обсъдена необходимостта от поддържащо лечение.

Невропатия

Ако възникне невропатия, която да е относима към лечението с итраконазол капсули, лечението трябва да се преустанови.



Кистозна фиброза

При пациенти с кистозна фиброза е наблюдавана вариабилност в терапевтичните нива на итраконазол при стационарно дозиране на итраконазол перорален разтвор с 2,5 mg/kg два пъти дневно. Концентрации в стационарно състояние от > 250 ng/ml са постигнати при приблизително 50% от пациентите на възраст над 16 години, но при нито един от пациентите на възраст под 16 години. Ако пациентът не реагира на итраконазол капсули, трябва да се обмисли преминаване към алтернативна терапия.

Кръстосана резистентност

При системната кандидоза, ако се подозира наличието на флуконазол-резистентен шам от вида *Candida*, не може да се приеме, че този вид е чувствителен към итраконазол, поради това чувствителността трябва да бъде тествана преди началото на лечението с итраконазол.

Взаимозаменяемост

Не се препоръчва итраконазол капсули и итраконазол перорален разтвор да се използват взаимозаменяемо. Причината е, че експозицията на лекарството е по-висока при пероралния разтвор, отколкото при капсулите, когато се прилага еднаква доза от лекарството.

Потенциал за взаимодействие

Съвместното приложение на определени лекарства с итраконазол може да доведе до промени в ефикасността на итраконазол и/или на съпътстващото лекарство. Например, употребата на итраконазол със средства, индуциращи CYP3A4, може да доведе до субтерапевтични плазмени концентрации на итраконазол и следователно до неуспех на лечението. В допълнение, употребата на итраконазол с някои субстрати на CYP3A4 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства и до сериозни и/или потенциално животозастрашаващи нежелани реакции, като удължаване на QT интервала и камерни тахикардии, включително поява на torsade de pointes, потенциално фатална аритмия. Предписващият лекар трябва да направи справка с информацията за едновременно прилагания лекарствен продукт за допълнителна информация относно сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции, които могат да възникнат в случаи на повишени плазмени концентрации на това лекарство. Лекарствата, които са противопоказани, не се препоръчват или са препоръчвани за употреба с повишено внимание при комбиниране с итраконазол са изброени в точка 4.3 Противопоказания и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Нарушения във въглехидратната обмяна

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Итраконазол се метаболизира главно чрез CYP3A4. Други вещества, които или са със същия метаболитен път, или изменят действието на CYP3A4, може да повлияят на фармакокинетиката на итраконазол. Итраконазол е мощен инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеин, и инхибитор на протеина за устойчивост на рак на гърдата (BCRP).

По подобен начин итраконазол може да изменя фармакокинетиката на други вещества, които споделят същия метаболитен път.

Примери за лекарства, които могат да повлияят на плазмената концентрация на итраконазол, са представени по клас лекарство в Таблица 1 по-долу.

Примери за лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от итраконазол, са представени в таблица 2 по-долу. Поради броя на взаимодействията не са



включени потенциалните промени в безопасността или ефикасността на взаимодействащите лекарства. Моля, вижте информацията за предписване на взаимодействащото лекарство за повече информация.

Взаимодействията, описани в тези таблици, са категоризирани като противопоказани, не се препоръчват или трябва да се използват с повишено внимание с итраконазол, като се вземе предвид степента на повишаване на концентрацията и профила на безопасност на взаимодействащото лекарство (вижте също точки 4.3 и 4.4 за допълнителна информация). Потенциалът за взаимодействие на изброените лекарства е оценен въз основа на фармакокинетични проучвания при хора с итраконазол и/или фармакокинетични проучвания при хора с други силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол) и/или *in vitro* данни:

- „Противопоказано“: При никакви обстоятелства лекарството не трябва да се прилага едновременно с итраконазол, както и до две седмици след прекратяване на лечението с итраконазол.
- „Не е препоръчително“: Препоръчва се употребата на тези лекарства да се избягва по време и до две седмици след прекратяване на лечението с итраконазол, освен ако ползите не са повече от потенциално увеличените рискове от нежелани реакции. Ако едновременното прилагане не може да бъде избегнато, се препоръчва клинично наблюдение за признаци или симптоми на повишени или удължени ефекти или нежелани реакции на взаимодействащото лекарство, както и намаляване или прекъсване на дозата при необходимост. Препоръчително е да се измерват плазмените концентрации, когато е подходящо.
- „Прилагайте внимателно“: Препоръчително е внимателно проследяване, когато лекарството се прилага едновременно с итраконазол. При едновременно прилагане се препоръчва пациентите да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на повишени или удължени ефекти или нежелани реакции на взаимодействащото лекарство, както и намаляване на дозата при необходимост. Препоръчително е да се измерват плазмените концентрации, когато е подходящо.

Взаимодействията, изброени в тези таблици, са характеризирани в проучвания, проведени с препоръчаните дози итраконазол. Въпреки това, степента на взаимодействие може да зависи от приложената доза итраконазол. По-силно взаимодействие може да възникне при по-висока доза или при по-кратък интервал на дозиране. Екстраполирането на констатациите с други сценарии на дозиране или различни лекарства трябва да се прави с повишено внимание.

Щом лечението бъде преустановено, концентрациите на итраконазол в плазмата намаляват до почти невъзможни за засичане количества в рамките на 7 до 14 дни, в зависимост от дозата и продължителността на лечението. При пациенти с чернодробна цироза или при пациенти, получаващи инхибитори на CYP3A4, понижаването на плазмените концентрации може да бъде дори още по-постепенно. Това е особено важно, когато се започва терапия с лекарства, чиито метаболизъм се повлиява от итраконазол. (виж точка 5.2)

Таблица 1: Примери за лекарства, които могат да повлияят плазмената концентрация на итраконазол, представени по клас лекарства

Примери на лекарствени продукти (перорални [ПО] единична доза, освен ако не е посочено друго) по клас	Очакван/Потенциален ефект върху нивата на итраконазол (↑ = повишение; ↔ = без промяна; ↓ = намаление)	Клиничен коментар (вижте по-горе за допълнителна информация и също точки 4.3 и 4.4)
Антибактериални средства за системна употреба;		



Антимикобактериални средства		
Изониазид	Въпреки, че не проучван директно, изониазид вероятно намаляват концентрациите на итраконазол	Не е препоръчително
Рифампицин перорално 600 mg веднъж дневно	Итраконазол AUC ↓	Не е препоръчително
Рифабутин перорално 300 mg веднъж дневно	Итраконазол C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Не е препоръчително
Ципрофлоксацин перорално 500 mg два пъти дневно	Итраконазол C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Прилагайте внимателно
Еритромицин 1 g	Итраконазол C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Прилагайте внимателно
Кларитромицин перорално 500 mg два пъти дневно	Итраконазол C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Прилагайте внимателно
Антиепилептични средства		
Карбамазепин, Фенобарбитал	Въпреки че не са проучвани директно, има вероятност тези лекарства да намалят концентрациите на итраконазол	Не е препоръчително
Фенитоин перорално 300 mg веднъж дневно	Итраконазол C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Хидроксиитраконазол C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Не е препоръчително
Антинеопластични средства		
Иделалисиб	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност иделализиб да повиши концентрациите на итраконазол.	Прилагайте внимателно
Антивирусни средства за системна употреба		
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (с или без дасабувир)	Въпреки че не са проучвани директно, има вероятност тези лекарства да повишат концентрациите на итраконазол	Противопоказано
Ефавиренц 600 mg	Итраконазол C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39 Хидроксиитраконазол C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Не е препоръчително
Невирапин перорално 200 mg веднъж дневно	Итраконазол C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Не е препоръчително
Кобицистат, дарунавир (подсилен), елвитегравир (подсилен с ритонавир), фозампренавир (подсилен с ритонавир), ритонавир, саквинавир (подсилен с ритонавир)	Въпреки че не са проучвани директно, има вероятност тези лекарства да повишат концентрациите на итраконазол	Прилагайте внимателно
Индинавир перорално 800 mg три пъти дневно	Концентрация итраконазол ↑	Прилагайте внимателно
Блокери на калциевите канали		Прилагайте внимателно
Дилтиазем	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност дилтиазем да повиши	Прилагайте внимателно



	концентрацията на итраконазол.	
Лекарства за понижаване на стомашната киселинност		Прилагайте внимателно
Антиациди (алуминиев, калциев, магнезиев или натриев бикарбонат, H ₂ -рецепторни антагонисти (напр. циметидин, ранитидин), инхибитори на протонната помпа (напр. лансопризол, омепразол, рабепразол)	Итраконазол C _{max} ↓, AUC ↓	Прилагайте внимателно
Дихателна система: Други продукти за дихателната система		
Лумакафтор/ивакафтор перорално 200/250 mg два пъти дневно	Концентрация на итраконазол ↓	Не е препоръчително
Други		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност жълтият кантарион да намали концентрацията на итраконазол*	Не е препоръчително

Таблица 2 Примери за лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от итраконазол, представени по клас лекарства

Лекарствени продукти (перорални) Единична доза, освен ако не е посочено друго) по клас	Очакван/потенциален ефект върху нивата на лекарствата (↑ = повишение; ↔ = без промяна; ↓ = намаление)	Клиничен коментар (вижте по-горе за допълнителна информация и също точки 4.3 и 4.4)
Аналгетици; Анестетици		
Ерго алкалоиди (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергометрин)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Противопоказано
Елетриптан, фентанил	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Не е препоръчително
Алфентанил, бупренорфин (интравенозно и сублингвално), канабиноиди, метадон, суфентанил	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Оксикодон перорално 10 mg,	Оксикодон перорално: C _{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-кратно	Прилагайте внимателно
Оксикодон интравенозно 0,1 mg/kg	Оксикодон интравенозно: AUC ↑ 51%	Прилагайте внимателно
Антибактериални средства за системна употреба; Антимикобактериални средства; Антимикотици за системна употреба		
Изавуконазол	Въпреки че не е проучван директно,	



	има вероятност итраконазол да повиши концентрацията на изовуконазол.	Противопоказано
Бедаквилин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрацията на бедаквилин	Не е препоръчително
Рифабутин перорално 300 mg веднъж дневно	Концентрация на рифабутин ↑ (неизвестна степен)	Не е препоръчително
Кларитромицин перорално 500 mg два пъти дневно	Концентрация на кларитромицин ↑	Прилагайте внимателно
Деламанид	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрацията на деламанид	Прилагайте внимателно
Антиепилептици		
Карбамазепин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрацията на карбамазепин	Не е препоръчително
Противовъзпалителни и антиревматични продукти		
Мелоксикам 15 mg	Мелоксикам C _{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Прилагайте внимателно
Антихелминтици; Антипротозойни		
Халофантрин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрацията на халофантрин.	Противопоказано
Артемизинин-лумефантрин, Празиквантел	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Хинин 300 mg	Хинин C _{max} ↔, AUC ↑ 96%	Прилагайте внимателно
Антихистамини за системна употреба		
Астемизол, мизоластин, терфенадин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства *	Противопоказано
Ебастин 20 mg	Ебастин C _{max} ↑ 2,5-кратно, AUC ↑ 6,2-кратно Карабастин C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-кратно	Не е препоръчително
Биластин, Рупатадин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Антинеопластични средства		
Иринотекан	Въпреки, че не е проучван директно има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на иринотекан и неговия активен метаболит.	Противопоказано
Венетоклакс	Въпреки, че не е проучван директно има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на венетоклакс.	Противопоказано при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия по време на фазата на започване и титриране на дозата на



		венетоклакс. В противен случай не се препоръчва, освен ако ползите не надвишават рисковете. Обърнете се към информацията за предписване на венетоклакс.
Акситиниб, босутиниб, кабазитаксел, кабозантиниб, церитиниб, кризотиниб, дабрафениб, дазатиниб, доцетаксел, еверолимус, гласдегиб, ибрутиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, регорафениб, сунитиниб, темсиролимус, трабектедин, трастузумаб емтанзин, Винка алкалоиди (напр. винфлунин, винорелбин)	Въпреки че не е изследван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства с изключение на кабазитаксел и регорафениб. Няма статистически значима промяна в експозицията на кабазитаксел, но се наблюдава голяма вариабилност на резултатите. Очаква се AUC на регорафениб да намалее (чрез оценка на активната част)	Не е препоръчително
Кобиметиниб 10 mg	Кобиметиниб C _{max} ↑ 3,2-кратно, AUC ↑ 6,7-кратно	Не е препоръчително
Ентректиниб	Ентректиниб C _{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0 -кратно	Не е препоръчително
Олапариб 100 mg	Олапариб C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-кратно	Не е препоръчително
Талазопариб	Талазопариб C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Не е препоръчително
Алитретиноин (перорално), бортезомиб, брентуксимаб ведотин, ерлотиниб, идевализиб, иматиниб, нинтеданиб, панобиностат, понатиниб, руксолитиниб, сонидегиб, третиноин (перорално)	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства	Прилагайте внимателно
Бусулфан 1 mg/kg Q6h	Бусулфан C _{max} ↑, AUC ↑	Прилагайте внимателно
Гефитиниб 250 mg	Гефитиниб 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78%	Прилагайте внимателно
Пемигатиниб	Пемигатиниб C _{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Прилагайте внимателно
Антитромботични средства		
Дабигатран, тикагрелор	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Противопоказано
Апиксабан, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Не е препоръчително



Цилостазол, кумарини (напр. варфарин)	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Антивирусни средства за системна употреба		
Омбитасвир /паритапревир/ритонавир (със или без дасабувир)	Итраконазол може да повиши концентрациите на паритапревир	Противопоказано
Елбасвир/Гразопревир, Тенофовир алефенамид фумарат (TAF), Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Не е препоръчително
Кобицистат, Елвитегравир (подсилен с ритонавир), глекапревир/пибрентасвир, Маравирок, Ритонавир, Саквинавир	Въпреки че не е проучвано директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Индинавир перорално 800 mg три пъти дневно	Индинавир C _{max} ↔, AUC ↑	Прилагайте внимателно
Сърдечно-съдова система (средства, действащи върху системата ренин- ангиотензин; антихипертензивни средства; бета-блокери; блокери на калциевите канални; сърдечна терапия; диуретици)		
Бепридил, дизопирамид, дофетилид, дронедарон, еплеренон, финеренон, ивабрадин, лерканидипин, низолдипин, ранолазин, силденафил (белодробна хипертония)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Противопоказано
Аликсирен 150 mg,	Аликсирен C _{max} ↑ 5,8-кратно, AUC ↑ 6,5-кратно	Противопоказано
Хинидин 100 mg	Хинидин C _{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4- кратно	Противопоказано
Фелодипин 5 mg	Фелодипин C _{max} ↑ 7,8-кратно, AUC ↑ 6,3-кратно	Не е препоръчително
Риоцигуат, Тадалафил (белодробна хипертония)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства	Не е препоръчително
Бозентан, дилтиазем, гуанфацин, други дихидропиридинови (напр. амлодипин, исрадипин, нифедипин, нимодипин), верапамил	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Дигоксин 0,5 mg	Дигоксин C _{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Прилагайте внимателно
Надолол 30 mg	Надолол C _{max} ↑ 4,7-кратно, AUC ↑ 2,2-кратно	Прилагайте внимателно



Кортикостероиди за системна употреба; Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища		
Циклезонид, салметерол	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на салметерол и активния метаболит на циклезонид	Не е препоръчително
Будезонид инхалаторно (INH) 1 mg единична доза (SD),	Будезонид INH C _{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-кратно; концентрация Будезонид (други форми) ↑	Прилагайте внимателно
Дексаметазон интравенозно 5 mg Дексаметазон перорално 4,5 mg	Дексаметазон интравенозно: C _{max} ↔, AUC ↑ 3,3-кратно Дексаметазон перорално: C _{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-кратно	Прилагайте внимателно
Флутиказон инхалаторно (INH) 1 mg два пъти дневно,	Концентрация на Флутиказон INH ↑	Прилагайте внимателно
Метилпреднизолон 16 mg	Метилпреднизолон перорално C _{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-кратно Метилпреднизолон интравенозно AUC ↑ 2,6-кратно	Прилагайте внимателно
Флутиказон назален	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на флутиказон, приложен през носа.	Прилагайте внимателно
Лекарства, използвани при диабет		
Репаглиптин 0,25 mg	Репаглиптин C _{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Прилагайте внимателно
Саксаглиптин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на саксаглиптин.	Прилагайте внимателно
Стомашно-чревни лекарства, включително антидиарийни, чревни противовъзпалителни/антиинфекциозни средства; Антиеметици и средства против гадене; Лекарства за запек; Лекарства за функционални стомашно-чревни нарушения		
Цизаприд, Налоксегол	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства	Противопоказано
Домперидон 20 mg	Домперидон C _{max} ↑ 2,7-кратно, AUC ↑ 3,2-кратно	Противопоказано



Апрепитант, Лоперамид, Нетупитант	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Имуносупресори		
Воклоспорин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на воклоспорин	Противопоказано
Сиrolимус (рапамицин)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на сиrolимус	Не е препоръчително
Циклоспорин, такролимус	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Такролимус интравенозно 0,03 mg/kg веднъж дневно	Концентрация на такролимус интравенозно ↑	Прилагайте внимателно
Лекарства, модифициращи липидите		
Ломитапид	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на ломитапид.	Противопоказано
Ловастатин 40 mg	Ловастатин C _{max} ↑ 14,5->20-кратно, AUC ↑ > 14,8 - >20-кратно Ловастатин киселина C _{max} ↑ 11,5-13-кратно, AUC ↑ 15,4-20-кратно	Противопоказано
Симвастатин 40 mg	Симвастатин киселина C _{max} ↑ 17-кратно, AUC ↑ 19-кратно	Противопоказано
Аторвастатин	Аторвастатин киселина: C _{max} ↔ to ↑2.5-кратно, AUC ↑ 40% to 3-кратно	Не е препоръчително
Психоаналептици; Психолептици (напр. антипсихотици, анксиолитици и хипнотици)		
Луразидон, Пимозид, Кветиапин, Сертиндол	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства	Противопоказано
Мидазолам (перорален) 7,5 mg	Мидазолам (перорален) C _{max} ↑ 2,5 to 3,4-кратно, AUC ↑ 6,6 to 10,8-кратно	Противопоказано
Триазолам 0,25 mg	Триазолам C _{max} ↑, AUC ↑	Противопоказано
Алпразолам 0,8 mg	Алпразолам C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8-кратно	Прилагайте внимателно
Арипипразол 3 mg	Арипипразол C _{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Прилагайте внимателно
Бротизолам 0,5 mg	Бротизолам C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6-кратно	Прилагайте внимателно
Буспирон 10 mg	Буспирон C _{max} ↑ 13,4-кратно, AUC ↑ 19,2-кратно	Прилагайте внимателно
Мидазолам интравенозно (iv) 7,5 mg	Мидазолам (iv) 7,5 mg: концентрация ↑ Въпреки че не е проучван директно,	Прилагайте внимателно



	има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на мидазолам след орално приложение.	
Рисперидон 2-8 mg/day	Концентрация на Рисперидон активния метаболит ↑	Прилагайте внимателно
Зопиклон 7.5 mg	Зопиклон C _{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Прилагайте внимателно
Карипразин, Галантамин, Халоперидол, Ребоксетин, Венлафаксин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Респираторна система:		
Други продукти за респираторната система		
Лумакафтор/Ивакафтор перорално 200/250 mg два пъти дневно	Ивакафтор C _{max} ↑ 3,6-кратно, AUC ↑ 4,3-кратно Лумакафтор C _{max} ↔, AUC ↔	Не е препоръчително
Ивакафтор	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на ивакафтор.	Прилагайте внимателно
Полови хормони и модулатори на половата система; Други гинекологични		
Каберголин, Диенгест, Улипристал	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Урологични		
Аванафил, Дапоксетин, Дарифенацин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства	Противопоказано
Фезотеродин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на активните метаболити, 5-хидроксиметил-толтеродин	Умерено или тежко бъбречно или чернодробно увреждане: Противопоказано Леко бъбречно или чернодробно увреждане: Едновременната употреба трябва да се избягва Нормално бъбречно или чернодробно увреждане: Прилагайте внимателно с максимална доза фезотеродин от 4 mg.
Солифенацин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на солифенацин	Тежко бъбречно увреждане: Противопоказано Умерено или тежко чернодробно увреждане: Противопоказано



		Прилагайте внимателно при всички други пациенти с максимална доза солифенацин от 5 mg
Варденафил	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на варденафил.	Противопоказано при пациенти на възраст над 75 години; иначе: Не е препоръчително.
Алфузосин, Силодозин, Тадалафил (еректилна дисфункция и доброкачествена хиперплазия на простатата), Тамсулозин, Толтеродин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Не е препоръчително
Дутастерид, Имидафенацин, Силденафил (еректилна дисфункция)	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на тези лекарства.	Прилагайте внимателно
Оксибутинин 5 mg	Оксибутинин C _{max} ↑ 2-кратно, AUC ↑ 2-кратно N- дезетилоксибутинин C _{max} ↔, AUC ↔ След трансдермално приложение: Въпреки че не е проучван директно, итраконазол има вероятност да повиши концентрациите на оксибутинин след трансдермално приложение	Прилагайте внимателно
Разни лекарства и други вещества		
Колхицин	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на колхицин.	Противопоказано при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Не се препоръчва при други пациенти.
Елиглулат	Въпреки че не е проучван директно, итраконазол се очаква да се увеличи концентрациите на елиглулат	Противопоказано при CYP2D6 слаби метаболизатори (PM). Противопоказано при CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) или екстензивни метаболизатори (EMs), приемащи силен или умерен CYP2D6 инхибитор. Прилагайте внимателно при CYP2D6 IM и EM. При CYP2D6 EMs, ако лекарството е чернодробно увреждане трябва да се обмисли доза.



		елигустат от 84 mg/ден
Синакалцет	Въпреки че не е проучван директно, има вероятност итраконазол да повиши концентрациите на синакалцет.	Прилагайте внимателно

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Итраконазол не трябва да се използва по време на бременност с изключение на животозастрашаващи състояния, когато потенциалните ползи за майката надвишават вредата за фетуса (вж. точка 4.3).

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Съществува ограничена информация за употребата на итраконазол по време на бременност. В постмаркетинговия опит, причини за вродени аномалии са били докладвани. Тези случаи са включвали скелетни, генитоуринарни, сърдечно-съдови и офталмологични малформации, както и хромозомни и мултиплени малформации. Причинно-следствена връзка с итраконазол не е била установена.

Епидемиологични данни от експозиция на итраконазол по време на първото тримесечие на бременността – най-вече при пациентки, получаващи кратковременно лечение за вулвовагинална кандидоза – не показват повишен риск за малформации в сравнение с контролна група пациентки, която не е изложена на други известни тератогени.

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст, приемащи итраконазол капсули трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до менструалния период, следващ края на лечението с итраконазол.

Кърмене

Много малки количества итраконазол се екскретират в човешката кърма. Очакваните ползи от лечението с итраконазол капсули трябва да бъдат оценени спрямо потенциалния риск при кърменето. В случай на съмнение, пациентките не трябва да кърмят.

Фертилитет

При плъхове итраконазол няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет при дози, които показват признаци на обща токсичност (вж. точка 5.3). Ефектът при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини, възможността от възникване на нежелани лекарствени реакции като замаяване, визуални нарушения и загуба на слуха (вж. точка 4.8), които могат да се появят в някои случаи, трябва да бъдат взети предвид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при лечение с итраконазол капсули, идентифицирани от клинични проучвания и/или от спонтанни



съобщения, са главоболие, стомашни болки и гадене. Най-сериозните НЛР са сериозни алергични реакции, сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност/белодробен едем, панкреатит, сериозна хепатотоксичност (включително някои случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност) и сериозни кожни реакции. Вижте табличния списък с нежелани реакции за честотата и за други наблюдавани НЛР. Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно други сериозни ефекти.

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР в таблицата по-долу са получени от открити и двойно-слепи клинични проучвания със итраконазол капсули, включващи 8499 пациенти в лечението на дерматомикоза или онихомикоза и от спонтанно съобщаване.

Таблицата по-долу представя нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас. Във всеки един системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са представени според честотата, като се прилага следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции	
Инфекции и инфестации	
Нечести	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, ринит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Левкопения
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност*
Редки	Анафилактична реакция, Ангионевротичен оток, Серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки	Хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Редки	Хипоестезия, Парестезия, Дисгеузия
Нарушения на очите	
Редки	Зрителни нарушения (включително диплопия и замъглено зрение)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Преходна или перманентна загуба на слуха*, Шум в ушите (тинитус),
Сърдечни нарушения	
Редки	Застойна сърдечна недостатъчност*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Коремна болка, гадене
Нечести	Повръщане, диария, запек, диспепсия, флатуленция



<i>Редки</i>	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Нечести</i>	Отклонения в чернодробната функция
<i>Редки</i>	Сериозна хепатотоксичност (включително няколко случая на остра чернодробна недостатъчност)*, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Нечести</i>	Уртикария, обрив, пруритус
<i>Редки</i>	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, фоточувствителност, алопеция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Редки</i>	Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Менструални смущения
<i>Редки</i>	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Редки</i>	Оток
Изследвания	
<i>Редки</i>	Повишено ниво на креатинфосфокиназа в кръвта

*виж точка 4.4.

Описание на избрани нежелани реакции

Следва списък на НЛР, свързани с итраконазол, които са съобщени в клинични проучвания на итраконазол перорален разтвор и итраконазол I.V., с изключение на НЛР термина „възпаление на мястото на инжектиране“, който е специфичен за инжекционния начин на прилагане.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Гранулоцитопения, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система: Анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето: Хипергликемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия

Психични нарушения: Състояние на объркване

Нарушения на нервната система: Периферна невропатия (вижте точка 4.4), замаяност, сънливост

Сърдечни нарушения: Сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, тахикардия

Съдови нарушения: Хипертония, хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: Белодробен едем, дисфония, кашлица

Стомашно-чревни нарушения: Стомашно-чревно нарушение

Хепатобилиарни нарушения: Чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.4), хепатит, жълтеница



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Еритематозен обрив, хиперхидроза

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: Бъбречно нарушение, уринарна инконтиненция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Генерализиран едем, лицев едем, болки в гърдите, пирексия, болка, умора, изтръпване

Изследвания: повишено ниво на аланин аминотрансфераза, повишено ниво на аспартат аминотрансфераза, повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта, повишено ниво на лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишено ниво на урея в кръвта, повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза, повишаване на чернодробните ензими, абнормен анализ на урината.

Педиатрична популация

Безопасността на итраконазол капсули е оценена при 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години, които участват в 14 клинични изпитвания (4 двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания, 9 открити изпитвания и 1 изпитване с отворена фаза, последвана от двойно-сляпа фаза). Тези пациенти получават поне една доза итраконазол капсули за лечение на гъбични инфекции и предоставят данни за безопасност.

Въз основа на обобщените данни за безопасност от тези клинични изпитвания, често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при педиатрични пациенти са главоболие (3,0%), повръщане (3,0%), болка в корема (2,4%), диария (2,4%), абнормна чернодробна функция (1,2%), хипотония (1,2%), гадене (1,2%) и уртикария (1,2%). Обикновено характерът на НЛР при педиатричните пациенти е подобен на наблюдаваните при възрастни участници, но при педиатрични пациенти те възникват по-често.

Постмаркетингов опит

В допълнение към нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания и изброени по-горе, следните нежелани реакции са съобщени и по време на постмаркетинговия период. Във всяка таблица честотата на поява е класифицирана съгласно следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения

По-долу нежеланите реакции са представени по категория честота въз основа на честотата на спонтанните съобщения.

Нарушения на имунната система:

Много редки: Серумна болест, ангиоедем, анафилактична реакция

Ендокринни заболявания

Много редки: Псевдоалдостеронизъм

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: Хипертриглицеридемия

Нарушения на нервната система:

Много редки: Тремор

Нарушения на очите:

Много редки: Зрителни нарушения (включително диплопия и замъглено виждане)



Нарушения на ухото и лабиринта:

Много редки: Временна или постоянна загуба на слуха

Сърдечни нарушения: Застойна сърдечна недостатъчност, брадикардия

Съдови нарушения: Хипертония, Хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: Диспнея

Стомашно-чревни нарушения:

Много редки: Панкреатит

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки: Тежка хепатотоксичност (включително някои фатални случаи на остро увреждане на черния дроб)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, остър генерализиран пустулозен обрив, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, алоpecia, фоточувствителност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много редки: Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Обикновено нежеланите събития, съобщавани при предозиране, са консистентни с тези, съобщавани за прилагането на итраконазол. (вижте точка 4.8. Нежелани реакции)

Лечение

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи мерки. Итраконазол не може да се елиминира чрез хемодиализа.

Не съществува специфичен антидот.

Препоръчително е да се свържете с център за контрол на отравянията, за да се определят най-новите препоръки за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антимикотик за системно приложение, триазол и триазолови деривати.

АТС код: J02A C02

Механизъм на действие

Итраконазол инхибира 14 α -деметилазата на гъбичките, което води до изчерпване на ергостерола и прекъсване на синтеза на мембраната на гъбичната клетка.

Взаимоотношение фармакокинетика/фармакодинамика

Взаимоотношението фармакокинетика/фармакодинамика за итраконазол и за триазолите най-общо е слабо познато и е усложнено от ограничените познания на фармакокинетиката на антимикотичните средства.

Механизъм(и) на резистентност

Резистентността на гъбичките към азоли, изглежда, се развива бавно и често е резултат от няколко генетични мутации. Механизмите, които са били описани, са:

- Свърхекспресия на *ERG11*, гена, който кодира 14-алфа-деметилазата (таргетен ензим).
- Точкови мутации в *ERG11*, които водят до намален афинитет на 14-алфа-деметилазата към итраконазол.
- Свърхекспресия на транспортера на лекарството, което води до повишен ефлукс на итраконазол от гъбичните клетки (т.е. отстраняване на итраконазола от неговата мишена).
- Кръстосана резистентност. Кръстосана резистентност между представителите на азоловия клас е наблюдавана при видовете от рода *Candida*, въпреки че резистентност към един представител на този клас не придава задължително резистентност към другите азоли.

Гранични стойности

Граничните стойности за итраконазол са установени в граничните стойности за противогъбичните агенти на Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST), версия 10.0, валидна от 04.02.2020 г.

Candida и Aspergillus видове	MIC гранична точка (mg/l)	
	≤ S (чувствителни)	> R (резистентни)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Понастоящем няма достатъчно доказателства за определяне на клинични гранични стойности за *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondi*³, *Cryptococcus neoformans* и несвързани с видовете граници за *Candida*.

Понастоящем няма достатъчно доказателства за определяне на клинични гранични стойности за *Aspergillus niger*^{4,5} и несвързани с вида гранични стойности за *Aspergillus spp*⁵.

¹ Препоръчва се проследяване на най-ниските концентрации на азол при пациенти, лекувани за гъбична инфекция.



² Зона на техническа несигурност (ATU) е 2. Докладвайте като R със следния коментар: „В някои клинични ситуации (неинвазивни инфекциозни форми) може да се използва итраконазол, при условие че е осигурена достатъчна експозиция”.

³ Епидемиологичните гранични стойности (ECOFF) за тези видове като цяло са по-високи, отколкото за *C. albicans*.

⁴ Епидемиологичните гранични стойности (ECOFF) за тези видове обикновено са едно двукратно разреждане по-високо отколкото за *A. fumigatus*.

⁵ Стойностите на MIC за изолатите на *A. niger* и *A. versicolor* като цяло са по-високи от тези за *A. fumigatus*. Не е известно дали това води до по-лош клиничен отговор

Интерпретативни гранични стойности за итраконазол не са установени за видове *Candida* и филаментозни гъби, като се използват методите на Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI), M60 Стандарти за ефективност, тестване на противогъбична чувствителност на дрожди. 2-ро издание, 2020 г.

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове, като е желателна местна информация за резистентност, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертно мнение, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от агента поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Чувствителността *in vitro* на гъбичките спрямо итраконазол зависи от размера на инокулата, температурата на инкубиране, растежната фаза на гъбичките и използваната хранителна среда. Поради тези причини минималната инхибираща концентрация на итраконазол може да варира в широк диапазон. Чувствителността в таблицата по-долу се основава на MIC₉₀ < 1 mg итраконазол/l. Не съществува корелация между чувствителност *in vitro* и клинична ефективност.

Обичайно чувствителни видове
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp. (включително <i>H. capsulatum</i>)
<i>Malassezia</i> (бивш <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Резистентни по същество организми
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>



- ¹ Тези микроорганизми могат да се срещнат при пациенти, които са се завърнали от пътуване извън Европа.
- ² Съобщени са итраконазол резистентни щамове *Aspergillus fumigatus*.
- ³ Естествена междинна чувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Максималните плазмени концентрации се достигат за 2 до 5 часа след перорален прием. В резултат на нелинейната фармакокинетика итраконазол се натрупва в плазмата при многократно дозиране. Концентрации на устойчиво равновесие обикновено се достигат в рамките на около 15 дни, като C_{max} стойности от 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml и 2,0 µg/ml след перорално приложение съответно на 100 mg веднъж дневно, 200 mg веднъж дневно и 200 mg два пъти дневно. Терминалният полуживот на итраконазол обикновено варира от 16 до 28 часа след единични дози и се повишава на 34 до 42 часа при многократно дозиране. Щом лечението бъде преустановено, концентрациите на итраконазол в плазмата намаляват до почти невъзможни за засичане количества в рамките на 7 до 14 дни, в зависимост от дозата и продължителността на лечението. Средният общ плазмен клирънс на итраконазол след интравенозно приложение е 278 ml/min. Клирънсът на итраконазол намалява при по-високи дози поради насищаем чернодробен метаболизъм.

Абсорбция

След перорално приложение итраконазол се абсорбира бързо. Максималните плазмени концентрации на непроменения итраконазол се достигат за 2 до 5 часа след перорална доза. Наблюдаваната абсолютна бионаличност на итраконазол е около 55%. Оралната бионаличност е максимална, когато капсулите се приемат веднага след пълноценно хранене.

Абсорбцията на итраконазол капсули намалява при участници с понижена стомашна киселинност, като например участници, приемащи лекарства, известни като супресори на отделянето на киселини (например H_2 рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа) или пациенти с ахлорхидрия, причинена от определени заболявания (вижте точка 4.4 и точка 4.5). Абсорбцията на итраконазол на гладно при тези участници се повишава, когато итраконазол капсули се прилага с киселинообразуваща напитка (като например недietetична кола).

Когато итраконазол капсули се прилагат като единична доза от 200 mg на гладно с недietetична кола след предварително лечение с ранитидин, H_2 рецепторен антагонист, абсорбцията на итраконазол е сравнима с наблюдаваното, когато итраконазол капсули са прилагани самостоятелно. (Вижте точка 4.5.)

Експозицията на итраконазол е по-ниска при капсулната форма, отколкото при пероралния разтвор, когато се прилага еднаква доза от лекарството. (Вижте точка 4.4.)

Разпределение

По-голяма част от итраконазол в плазмата е свързана с протеините (99,8%), като албуминът е основният свързващ компонент (99,6% за хидроксиметаболита). Той притежава изразен афинитет към липиди. Само 0,2% от итраконазола в плазмата е представен като свободно лекарство. Итраконазол има голям обем на разпределение в тялото (> 700 l), което предполага значително разпределение в тъканите. Установено е, че концентрациите в белите дробове, бъбреците, черния дроб, костите, стомаха, далака и мускулите са два до три пъти по-високи, отколкото съответните концентрации в плазмата, а поемането в кератиновите тъкани, най-вече в кожата, е до четири пъти по-високо, отколкото в плазмата. Концентрациите в гръбначно-мозъчната течност са много по-ниски от тези в плазмата, но е демонстрирана ефективност срещу инфекции, настъпили в гръбначно-мозъчната течност.



Метаболизъм

Итраконазол се метаболизира значително от черния дроб до голям брой метаболити. При *in vitro* проучвания CYP3A4 е главният ензим, участващ в метаболизма на итраконазол. Основният метаболит е хидроксиитраконазол, който има *in vitro* противогъбично действие, сравнимо с това на итраконазол; началните концентрации на хидроксиитраконазол в плазмата са около два пъти по-големи от тези на итраконазол.

Елиминиране

Итраконазол се екскретира като неактивни метаболити с урината (35%) и фекалиите (54%) в рамките на една седмица от приема на дозата перорален разтвор. Бъбречната екскреция на итраконазол и активния метаболит хидроксилитраконазол съставлява по-малко от 1% от интравенозна дозата. Въз основа на перорална радиомаркирана доза, екскрецията с фекалиите на непромененото лекарство варира в диапазона 3-18% от дозата.

Доколкото преразпределението на итраконазол от кератиновите тъкани е пренебрежимо, елиминирането на итраконазол от тези тъкани е свързано с регенерация на епидермиса. Обратно на концентрацията в плазмата, концентрацията на итраконазол в кожата продължава да е налична от 2 до 4 седмици след преустановяване на 4-седмично лечение и в кератина на ноктите където итраконазол може да бъде установен 1 седмица след началото на лечението и поне шест месеца след края на 3-месечен курс на лечение.

Чернодробно увреждане

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. При 6 здрави лица и при 12 лица с цироза е проведено фармакокинетично проучване, с еднократна доза от 100 mg итраконазол (една капсула от 100 mg). Наблюдавано е статистически значимо намаление в средната C_{max} (47%) и двукратно повишаване на елиминационния полуживот (37 ± 17 спрямо 16 ± 5 часа) на итраконазол при пациенти с цироза в сравнение със здрави доброволци. Общата експозиция на итраконазол обаче, въз основа на AUC, е подобна при пациенти с цироза и при здрави участници.

Няма налични данни за пациенти с цироза, подложени на продължително лечение с итраконазол. (Вижте точки 4.2 и 4.4)

Бъбречно увреждане

Налични са ограничени данни за употреба на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетично проучване, използващо единична доза итраконазол от 200 mg (четири капсули по 50 mg), е проведено в три групи пациенти с бъбречни нарушения (уремия: $n=7$; хемодиализа: $n=7$; и продължителна амбулаторна перитонеална диализа: $n=5$). При участници с уремия със среден креатининов клирънс от 13 ml/min , $\times 1,73 \text{ m}^2$ експозицията, въз основа на AUC, е леко намалена в сравнение с нормалните параметри за популацията. Това проучване не демонстрира значителен ефект от хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа върху фармакокинетиката на итраконазол (T_{max} , C_{max} и AUC_{0-8h}). Профилите „плазмена концентрация спрямо време“ показват голяма вариация между участниците в трите групи.

След единична интравенозна доза средните терминални полуживоти на итраконазол при пациенти с леко (определено в това проучване като $CrCl 50-79 \text{ ml/min}$), умерено (определено в това проучване като $CrCl 20-49 \text{ ml/min}$) и тежко бъбречно увреждане (определено в това проучване като $CrCl < 20 \text{ ml/min}$) са били подобни на тези при здрави участници (обхват на средните стойности 42-49 часа спрямо 48 часа съответно при пациенти с бъбречни нарушения и здрави участници). Общата експозиция на итраконазол съгласно AUC намалява при пациентите с умерено и тежко бъбречно увреждане със съответно приблизително 30% и 40% в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция.

Не са налични данни при пациенти с бъбречни увреждания по време на дългосрочно приемане на итраконазол. Диализата няма ефект върху полуживота или клирънса на итраконазол или хидроксиитраконазол. (Вижте също точка 4.2)



Педиатрична популация

Съществуват ограничени фармакокинетични данни относно приема на итраконазол при педиатрични пациенти. Клиничните фармакокинетични проучвания при деца и юноши на възраст от 5 месеца до 17 години са проведени с итраконазол капсули, перорален разтвор или интравенозна форма. Индивидуални дози с капсулната форма и перорален разтвор варират от 1,5 до 12,5 mg/kg/ден, с приложение веднъж или два пъти дневно. Интравенозната форма е дадена като еднократна инфузия 2,5 mg/kg или като инфузия 2,5 mg/kg, прилагана веднъж или два пъти дневно. За същата дневна доза, дозирането два пъти дневно спрямо един път дневно достига най-висока и най-ниска концентрация, сравними с тези при дозиране веднъж дневно при възрастни. Не се наблюдава значима зависимост от възрастта за AUC на итраконазол и общия телесен клирънс, като е установена слаба връзка между възрастта и обема на разпространение на итраконазол, Стах и скоростта на терминално елиминиране. Предполагаемият клирънс и обем на разпространение на итраконазол изглеждат свързани с теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Итраконазол:

Итраконазол е тестван в стандартни неклинични проучвания за безопасност.

Проучванията за остра токсичност с итраконазол при мишки, плъхове, морски свинчета и кучета показват широка граница на безопасност (3- до 16-кратно над максималната препоръчвана доза при хора [MRHD] въз основа на mg/m²). Проучванията за суб (хронична) орална токсичност при плъхове и кучета разкриват няколко целеви органа или тъкани: надбъбречна кора, черен дроб и мононуклеарна фагоцитна система, както и нарушения на липидния метаболизъм, представящи се като ксантомни клетки в различни органи.

Итраконазол не е първичен канцероген при плъхове или мишки съответно до 20 и 80 mg/kg. При високи дози от 40 и 80 mg/kg/ден при плъхове (1- и 2 пъти над MRHD въз основа на mg/m²), са наблюдавани ефекти в кората на надбъбрека, черния дроб и моноцитно-фагоцитарната система, но изглежда, че имат малко значение за предлаганото клинично приложение. Установено е, че при високи дози итраконазол причинява дозозависимо увеличение на майчината токсичност, ембриотоксичността и тератогенността при плъхове и мишки. Наблюдавано е общо намаление на костната минерална плътност при млади кучета след хронично приложение на итраконазол не е наблюдавана токсичност до 20 mg/kg (2 пъти по-висока от MRHD на база mg/m²), а при плъхове – намаление на активността на костните пластинки, изтъняване на *zona compacta* на големите кости и повишаване чупливостта на костите.

При високи дози хистологичните изследвания на надбъбречната кора показват обратимо подуване с клетъчна хипертрофия на *zona reticularis* и *fasciculata*, което понякога се свързва с изтъняване на *zona glomerulosa*. При високи дози са открити обратими чернодробни промени. Наблюдават се малки изменения в синусоидалните клетки и вакуолизация на хепатоцитите, като последното показва клетъчна дисфункция, но без видим хепатит или хепатоцелуларна некроза. Хистологичните промени на мононуклеарната фагосистема се характеризират главно с макрофаги с повишена белтъчна материя в различни паренхимни тъкани.

Няма данни за мутагенен потенциал на итраконазол.

Итраконазол не е основен канцероген при плъхове или мишки. При мъжки плъхове обаче има по-висока честота на саркома на меките тъкани, което се дължи на увеличаването на не-неопластични, хронични възпалителни реакции на съединителната тъкан като следствие от повишени нива на холестерол и холестероза в съединителната тъкан.

Репродуктивна токсикология

Установено е, че итраконазол причинява свързано с дозата повишаване на токсичността при майката, ембриотоксичността и тератогенността при плъхове и мишки при 40, 80 и 160 mg/kg (0,5-, 1- и 4-кратно от MRHD въз основа на mg/m²). При плъхове тератогенността се изразява в



големи скелетни дефекти; при мишки се състои от енцефалоцеле и макрогლოსия. Не са открити тератогенни ефекти при зайци до доза от 80 mg/kg (4 пъти по-висока от MRHD въз основа на mg/m²).

Няма данни за първично влияние върху фертилитета при лечение с итраконазол. Установено е, че итраконазол причинява свързано с дозата повишаване на токсичността при майката, ембриотоксичността и тератогенността при плъхове и мишки във високи дози. При плъхове тератогенността се състои в големи скелетни дефекти; при мишки се състои от енцефалоцеле и макрогლოსия.

Доказано е, че итраконазол преминава през плацентата при модел на плъх.

Наблюдавано е общо намаляване на костната минерална плътност при млади кучета след хронично приложение на итраконазол.

В три токсикологични проучвания с плъхове, итраконазол предизвиква костни дефекти. Индуцираните увреждания включват понижаване на активността на костната пластина, изтъняване на *zona compacta* на големите кости и повишена чупливост на костите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (царевично нишесте и захароза)

Полоксамер 188

Хипромелоза 6 cP

Капачка/тяло на капсулата:

Желатин

Индигокармин (E 132)

Хинолиново жълто (E 104)

Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминий блистер

Опаковки по 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 и 60 капсули.

Опаковки по 100 капсули за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100355

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

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2010

Дата на последно подновяване: 24 септември 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2025

