

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20110047

26321

07-07-2014

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунгофунал 100 mg твърди капсули
Fungofunal 100 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една капсула съдържа 100 mg итраконазол (*itraconazole*).

Помощно вещество: захароза

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

Размер 0, пълни с бели до белезникави пелети. Капаче на капсулата: бяло, непрозрачно. Тяло на капсулата: бяло, непрозрачно.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Повърхностни микози

Фунгофунал е показан за лечение на следните гъбични инфекции, ако външното лечение не е ефективно или не е подходящо:

- дерматомикози (например тинеа корпорис, тинеа крурис, тинеа педис, тинеа манус)
- *Pityriasis versicolor* (разноцветен лишей)

Системни микози

Фунгофунал е показан за лечение на системни микози, като кандидоза, аспергилоза и хистоплазмоза.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за правилна употреба на антимиотични средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Повърхностни микози (на кожата, лигавиците)		
Показание	Дозировка	Продължителност на лечението
Тинеа корпорис, Тинеа крурис	1 капсула веднъж дневно (еквивалентна на 100 mg итраконазол)	2 седмици
Дерматомикоза на дланите и ходилата (тинеа манус, тинеа педис)	1 капсула веднъж дневно (еквивалентна на 100 mg итраконазол)	4 седмици
<i>Pityriasis versicolor</i>	2 капсули веднъж	7 дни



<i>(разноцветен лишей)</i>	дневно (еквивалентни на 200 mg итраконазол)	
При някои имunosупресирани пациенти, например с неутропения, СПИН или след трансплантацията на органи, бионаличността на итраконазол може да бъде намалена. Може да е показано удвояване на дозата.		

Итраконазол остава значително по-дълго в кожата отколкото в кръвта. Оптимално излекуване се постига 2-4 седмици, след спиране на приема на Фунгофунал в случай на микози на кожата.

Системни микози			
Показание	Дозировка	Продължителност на лечението ¹⁾	Забележки
Аспергилоза	2 капсули веднъж дневно (еквивалентни на 200 mg итраконазол)	2-5 месеца	При инвазивно или дисеминирано заболяване, увеличете до 2 капсули два пъти дневно (сутрин и вечер) (еквивалентно на 400 mg итраконазол)
Кандидоза	1-2 капсули веднъж дневно (еквивалентни на 100-200 mg итраконазол)	3 седмици - 7 месеца	При инвазивно или дисеминирано заболяване, увеличете до 2 капсули два пъти дневно (сутрин и вечер) (еквивалентно на 400 mg итраконазол)
Хистоплазмоза	2 капсули веднъж дневно до два пъти дневно (сутрин и вечер) (еквивалентно на 200-400 mg итраконазол)	8 месеца	

¹⁾ Продължителността на лечението трябва да се регулира в зависимост от клиничната ефикасност.

Педиатрична популация

Тъй като клиничният опит от употребата на итраконазол в педиатричната популация е ограничен, приложението му при деца не се препоръчва, освен ако потенциалните ползи превъзхождат възможните рискове (вж. точка 4.4).

Профилактика на гъбични инфекции: липсват данни за ефикасността при деца с неутропения. Има ограничен опит относно безопасността при доза от 5 mg/kg на ден, разпределена в два приема (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти в старческа възраст

Поради ограничените данни относно употребата на итраконазол при пациенти в старческа възраст, приложението при такива пациенти не се препоръчва, освен ако потенциалната полза е по-голяма от възможния риск (вж. точка 4.4)

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция

Бионаличността при перорален прием на итраконазол може да бъде намалена при пациенти с



бъбречна недостатъчност. Трябва да се помисли за корекция на дозата (вж. точка 4.4).

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция

Итраконазол се метаболизира предимно в черния дроб. При пациенти с хепатоцироза, крайният полуживот на итраконазол е леко удължен и бионаличността при перорален прием на итраконазол е леко намалена. Трябва да се помисли за корекция на дозата (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат без да се дъвчат с малко течност след хранене, за да се постигне максимална абсорбция.

4.3 Противопоказания

- Фунгофунал е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Едновременното приложение на няколко субстрати на CYP3A4 е противопоказано с Фунгофунал. Повишаването на плазмените концентрации на тези активни съставки, поради едновременния прием на итраконазол, може да усилва или да удължи терапевтичните ефекти и нежеланите реакции до такава степен, при която е възможно настъпването на сериозни състояния. Например, повишаването на плазмените концентрации на някои от тези активни съставки може да доведе до удължаване на QT интервала и до тахиаритмии, в т.ч. *torsade de points*, която е аритмия с възможен летален изход. Конкретни примери са посочени в точка 4.5.
- Фунгофунал не трябва да се прилага при пациенти с признаци на камерна дисфункция, като застойна сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност, с изключение на лечението на животозастрашаващи или други тежки инфекции (вж. точка 4.4).
- Фунгофунал не трябва да се прилага по време на бременност, освен при живото-застрашаващи състояния (вж. точка 4.6)
- Жените с детероден потенциал, които приемат итраконазол, трябва да прилагат контрацептивни мерки. Приложението на ефективни контрацептивни средства трябва да продължи до менструацията след края на лечението с итраконазол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръстосана свръхчувствителност

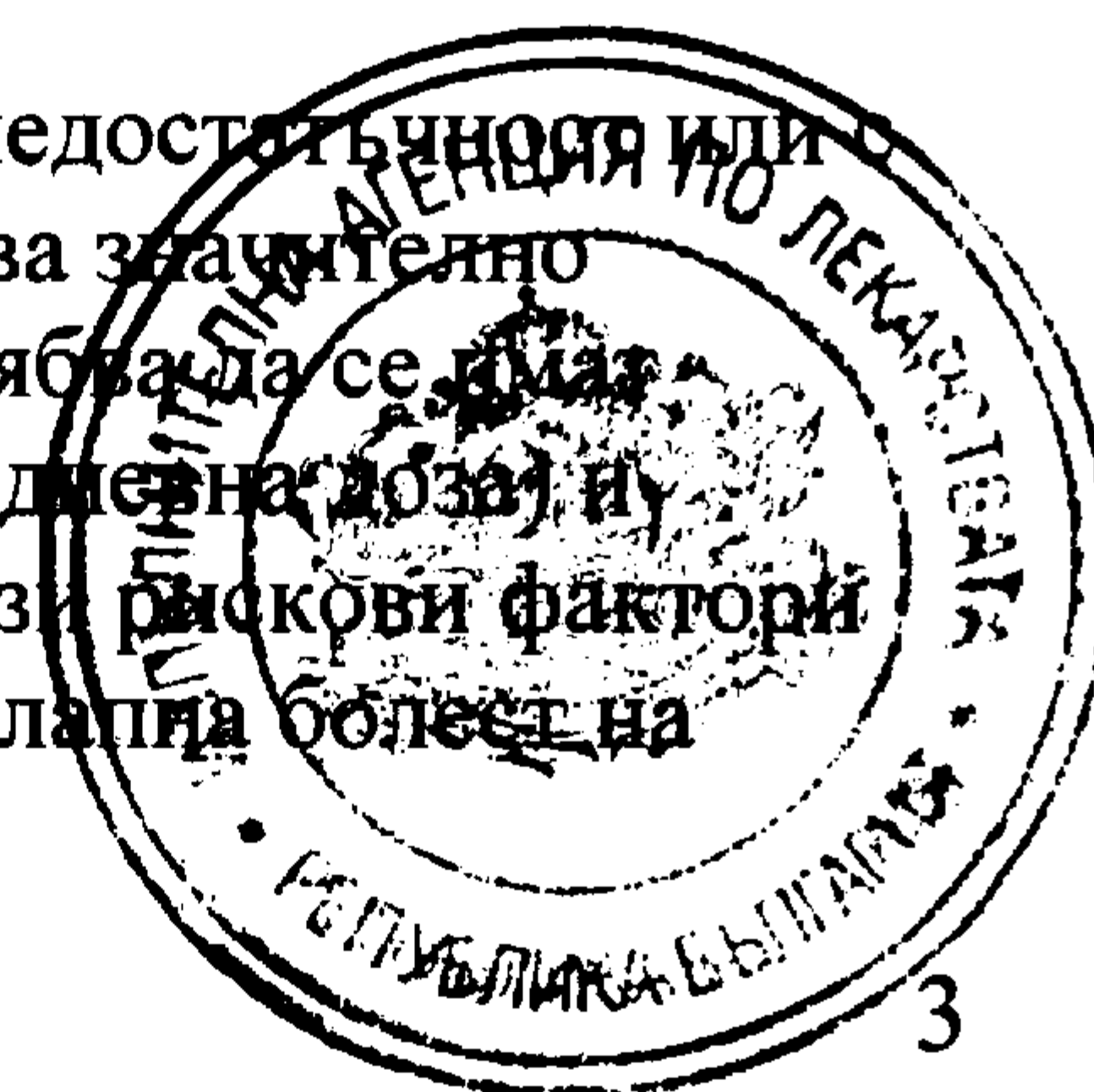
Няма данни относно кръстосана свръхчувствителност между итраконазол и друго азолно противогъбично средство. С повишено внимание трябва да се предписва итраконазол капсули на пациенти със свръхчувствителност към други азолни средства.

Сърдечни ефекти

При проучване при здрави доброволци с интравенозното приложение на итраконазол е наблюдавано преходно безсимптомно намаляване на левокамерната фракция на изтласкване; тези промени са отзвучали до следващото интравенозно приложение. Клиничната значимост на тези наблюдения по отношение на пероралните форми е неизвестна.

Установено е, че итраконазол проявява отрицателен инотропен ефект и приложението на итраконазол се свързва със съобщения за застойна сърдечна недостатъчност. При спонтанни съобщения по-често се наблюдава сърдечна недостатъчност с обща дневна доза от 400 mg, отколкото при по-ниски дози, което предполага, че рискът от сърдечна недостатъчност може да се увеличава с обща дневна доза итраконазол.

Итраконазол не трябва да се прилага при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, освен ако ползата надвишава значително рисковете. При тази индивидуална оценка на съотношението полза/риск трябва да се имат предвид фактори като тежест на показанието, схема на дозиране (т.е. обща дневна доза) и индивидуалните рискови фактори за застойна сърдечна недостатъчност. Тези рискови фактори включват сърдечни заболявания, като исхемична болест на сърцето и/или клапна болест на



сърцето; тежки белодробни заболявания, като хронична обструктивна белодробна болест; бъбречна недостатъчност и други заболявания, които могат да доведат до отоци. Тези пациенти трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на застойна сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат лекувани с повишено внимание и трябва да се обърне внимание на признаците и симптомите на застойна сърдечна недостатъчност; ако възникнат такива признаци и симптоми, лечението с итраконазол трябва да се прекрати.

Блокерите на калциевите канали могат да имат отрицателен инотропен ефект, което може да засили този ефект на итраконазол. Итраконазол може да инхибира метаболизма на блокерите на калциевите канали. Поради тази причина едновременното приложение на итраконазол и блокери на калциевите канали трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.5), предвид на повишения риск от развитие на застойна сърдечна недостатъчност.

Ефект върху черния дроб

След прием на итраконазол са настъпили много редки случаи на тежка хепатотоксичност, включително остра чернодробна недостатъчност с летален изход. В повечето случаи на тежка хепатотоксичност, въпросните пациенти са имали предшестващо чернодробно заболяване, са лекувани за системни показания, са имали значително влошаване на тяхното здраве от друг характер и/или са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Някои от тези пациенти не са показвали явни рискови фактори за чернодробно заболяване. Някои от тези случаи са наблюдавани през първия месец от терапията, като някои от тях в рамките на първата седмица от терапията. При пациенти, приемащи итраконазол, трябва да се има предвид проследяване на чернодробната функция.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да информират лекаря си за признаци и симптоми на съмнение за хепатит като анорексия, гадене, повръщане, отпадналост, болки в корема или тъмна урина. Лечението трябва да се преустанови незабавно при тези пациенти и трябва да се наблюдава чернодробна функция.

Данните за употребата на перорален итраконазол при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени. Необходимо е повишено внимание когато лекарственият продукт се прилага при такива пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти с нарушена чернодробна функция, приемащи итраконазол. Препоръчително е да се има предвид удълженият елиминационен полуживот на итраконазол, установен в клинично изпитване на еднократна перорална доза от итраконазол, капсули, при пациенти с цироза, когато се взема решение за започване на лечение с лекарства, които се метаболизират от CYP3A4.

При пациенти с повишени или абнормни стойности на чернодробните ензими, активно чернодробно заболяване или при пациенти с хепатотоксично чернодробно заболяване след употреба на други лекарствени продукти, лечението с итраконазол е силно не препоръчително, освен в при сериозни или живото-застрашаващи състояния, когато очакваната полза превишава риска. Препоръчва се наблюдение на чернодробната функция при пациенти със съществуващо нарушение на чернодробната функция или след преживяна хепатотоксичност при употреба на други лекарства (вж. точка 5.2).

Понижена стомашна киселинност

В случай на понижена стомашна киселинност, резорбцията на итраконазол при приложение под формата на капсули е нарушена. При пациенти с понижена стомашна киселинност поради заболяване (напр. ахлорхидия) или съпътстващо медикаментозно лечение (напр. пациенти, приемащи лекарствени продукти, понижаващи стомашната киселинност) се препоръчва приложение на итраконазол под формата на капсули с киселинна напитка (напр. недietetична кола). Трябва да се проследява противогъбичната активност, а дозата на итраконазол да се повишава според необходимото (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Има ограничени клинични данни за употреба на итраконазол при педиатрични пациенти. Фунгофунал не се препоръчва при педиатрични пациенти, освен ако се прецени, че възможната полза превишава потенциалния риск.



Употреба при пациенти в старческа възраст

Има ограничени клинични данни за употреба на Фунгофунал при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се итраконазол капсули да се прилагат при тези пациенти, само ако се прецени, че възможната полза превишава възможните рискове. Като цяло е препоръчително да се има предвид избор на доза при възрастните пациенти, предвид на по-голямата честота на понижаване на чернодробната, бъбречна или сърдечната функция, както и на съпътстващо заболяване или терапия с други лекарствени продукти.

Нарушена бъбречна функция

Има ограничени данни за перорална употреба на итраконазол при пациенти с нарушена бъбречна функция. Възможно е експозицията на итраконазол да е по-ниска при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание, когато този лекарствен продукт се прилага при тези пациенти, и може да се има предвид корекция на дозата.

Загуба на слуха

Наблюдавана е преходна или трайна загуба на слуха при пациенти, лекувани с итраконазол. Някои от тези случаи включват едновременно приложение на хинидин, което е противопоказано (вж. точка 4.5). Загубата на слуха обикновено отзвучава, когато лечението е спряно, но може да се задържи при някои пациенти.

Имунокомпрометирани пациенти

При някои имунокомпрометирани пациенти (например с неутропения, СПИН или след трансплантацията на органи) бионаличността на итраконазол капсули може да бъде намалена след перорално приложение.

Пациенти с остри животозастрашаващи системни гъбични инфекции

Поради фармакокинетичните му свойства (виж точка 5.2) не е препоръчително да се използва перорално итраконазол капсули за начално лечение на пациенти с остра животозастрашаваща системна микоза.

Пациенти със СПИН

При пациенти със СПИН, които са лекувани за системни микози като споротрихоза, бластомикоза, хистоплазмоза или криптококоза (менингеална или неменингеална) и които са изложени на риск от рецидив, лекуващият лекар трябва да провери дали е необходима поддържаща терапия.

Невропатия

Ако появата на невропатия се дължи на итраконазол, лечението трябва да се преустанови.

Кръстосана резистентност

При системна кандидоза, ако се подозират резистентни към флуконазол щамове на *Candida sp.*, може да се предположи, че те са нечувствителни на итраконазол, поради това тяхната чувствителност трябва да бъде тествана преди началото на терапия с итраконазол.

Взаимозаменяемост

Не се препоръчва размяна между итраконазол под формата на капсули и на перорален разтвор, тъй като експозицията на итраконазол е по-голяма при пероралния разтвор отколкото при капсулите, когато се прилага една и съща доза на активната съставка.

Възможни взаимодействия

Едновременната употреба на определени лекарствени продукти с итраконазол може да доведе до промяна в ефикасността на итраконазол и/или на едновременно прилагания лекарствен продукт, живото-застрашаващи ефекти и/или внезапна смърт. Активните съставки, чиято употреба е противопоказана, не препоръчителна или препоръчителна в комбинация с итраконазол са посочени с точка 4.5.

Нарушения на въглехидратния метаболизъм



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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Итраконазол се метаболизира основно чрез цитохрома CYP3A4. Други вещества, които или споделят същия път на метаболизиране, или променят активността на CYP3A4, могат да повлияят фармакокинетиката на итраконазол. По подобен начин итраконазол може да промени фармакокинетиката на други вещества, които споделят същият път на метаболизиране. Итраконазол е мощен инхибитор на CYP3A4 и на P-гликопротеина. При едновременна употреба на друго лекарство е препоръчително да се направи справка с неговата лекарствената информация относно пътя на метаболизиране и възможната нужда от коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, които могат да понижат плазмената концентрация на итраконазол
Лекарствени продукти, които намаляват стомашната киселинност (напр. лекарства, неутрализиращи киселинността, като алуминиев хидроксид, или такива, които потискат киселинната секреция, като H₂-рецепторни антагонисти или инхибитори на протонната помпа) нарушават абсорбцията на итраконазол под формата на капсули. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на такива лекарствени продукти с итраконазол капсули.

Препоръчва се итраконазол да се приема с киселинна напитка (напр. недиеетична кола) при приложение заедно с лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност.

Препоръчва се лекарства, неутрализиращи киселинността (напр. алуминиев хидроксид), да се приемат поне 1 час преди или 2 часа след прием на итраконазол капсули.

При едновременно приложение се препоръчва наблюдение на противоположната активност и повишение на дозата итраконазол при необходимост.

Едновременната употреба на итраконазол с мощни ензимни индуктори на CYP3A4 може да намали бионаличността на итраконазол и хидрокси-итраконазол до такава степен, че ефикасността може да е значително нарушена. Примери за това са:

Антибактериални средства: изониазид, рифабутин (вж. също точка „Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол“), рифампицин.

Антиконвулсанти: карбамазепин (вж. също точка „Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол“), фенобарбитал, фенитоин.

Антивирусни средства: ефавиренц, невирапин.

Поради това не се препоръчва приложение на мощни индуктори на CYP3A4 с итраконазол. Препоръчително е да се избягва употребата на тези лекарствени продукти до 2 седмици преди и по време на лечение с итраконазол, освен ако ползите превишават риска за възможно намаляване ефикасността на итраконазол.

При едновременно приложение е препоръчително наблюдение на противоположната активност и повишаване дозата на итраконазол при необходимост.

Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на итраконазол

Мощни инхибитори на CYP3A4 могат да увеличат бионаличността на итраконазол. Примери за това са:

Антибактериални средства: ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин.

Антивирусни средства: дарунавир потенциран от ритонавир, фозампренавир потенциран от ритонавир, индинавир (вж. също точка „Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация



може да бъде повишена от итраконазол”), ритонавир (вж. също точка „Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол”).

Препоръчва се едновременното приложение на тези лекарствени продукти с итраконазол капсули да се извършва с повишено внимание. Препоръчително е внимателно наблюдение на пациентите, които трябва да приемат итраконазол в комбинация с инхибитори на СYP3A4 за признаци или симптоми на усилени или удължени фармакологични ефекти на итраконазол, както и понижение на дозата на итраконазол при необходимост. Препоръчва се измерване на плазмените концентрации на итраконазол в подходящите случаи.

Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол

Итраконазол и неговият основен метаболит – хидрокси-итраконазол, могат да потиснат метаболизма на активни съставки, които се метаболизират от СYP3A4, и транспорта на активните съставки от страна на Р-гликопротеина, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни съставки и/или не техния(те) активен(ни) метаболит(и), когато се прилагат едновременно с итраконазол. Така повишените плазмени концентрации могат да усилят или удължат терапевтичните и нежеланите ефекти на тези лекарствени продукти. Може да е противопоказано едновременното приложение с итраконазол на активните съставки, които се метаболизират от СYP3A4, за които е известно, че удължават QT интервала, тъй като комбинацията може да предизвика камерни тахикардии, в т.ч. *torsade de pointes*, аритмия с потенциално фатален изход. След преустановяване на лечението, плазмените концентрации на итраконазол спадат до почти незабележимо ниво в рамките на 7 до 14 дни, в зависимост от дозата и продължителността на лечението. При пациенти с чернодробна цироза или такива, които приемат инхибитори на СYP3A4, понижението на плазмените концентрации може да бъде дори по-постепенно. Това е особено важно при започване на лечение с активни съставки, чиито метаболизъм се влияе от итраконазол.

Взаимодействащите лекарствени продукти се класифицират както следва:

- „Противопоказани”: при никакви обстоятелства лекарственият продукт не трябва да се прилага едновременно с итраконазол, както и до две седмици след прекратяване на лечението с итраконазол.
- „Непрепоръчителни”: препоръчително е да се избягва употребата на лекарствения продукт по време на лечение с итраконазол и до две седмици след спирането му, освен ако ползите превишават потенциално повишените рискове за възникване на нежелани реакции. Ако не може да бъде избегнато едновременното приложение, препоръчва се клинично наблюдение за признаци или симптоми на усилени или удължени терапевтични или нежелани ефекти на взаимодействащия лекарствен продукт, както намаляване на дозата или временното му прекъсване при необходимост. Измерване на плазмените концентрации трябва да се прави в подходящите случаи.
- „Употреба с повишено внимание”: препоръчва се внимателно наблюдение при едновременно приложение на лекарствения продукт с итраконазол. При едновременно приложение се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите за признаци или симптоми на усилени или удължени терапевтични или нежелани ефекти на взаимодействащия лекарствен продукт, като дозата му трябва да бъде намалена при необходимост. Измерване на плазмените концентрации трябва да се прави в подходящите случаи.

По-долу са посочени примери за активни съставки, чиято плазмена концентрация може да бъде повишена от итраконазол, по класове, заедно с препоръка относно едновременното приложение с итраконазол:

Клас на активна съставка	Противопоказани	Непрепоръчителни	Употреба с повишено внимание
Алфа-блокери		тамсулозин	



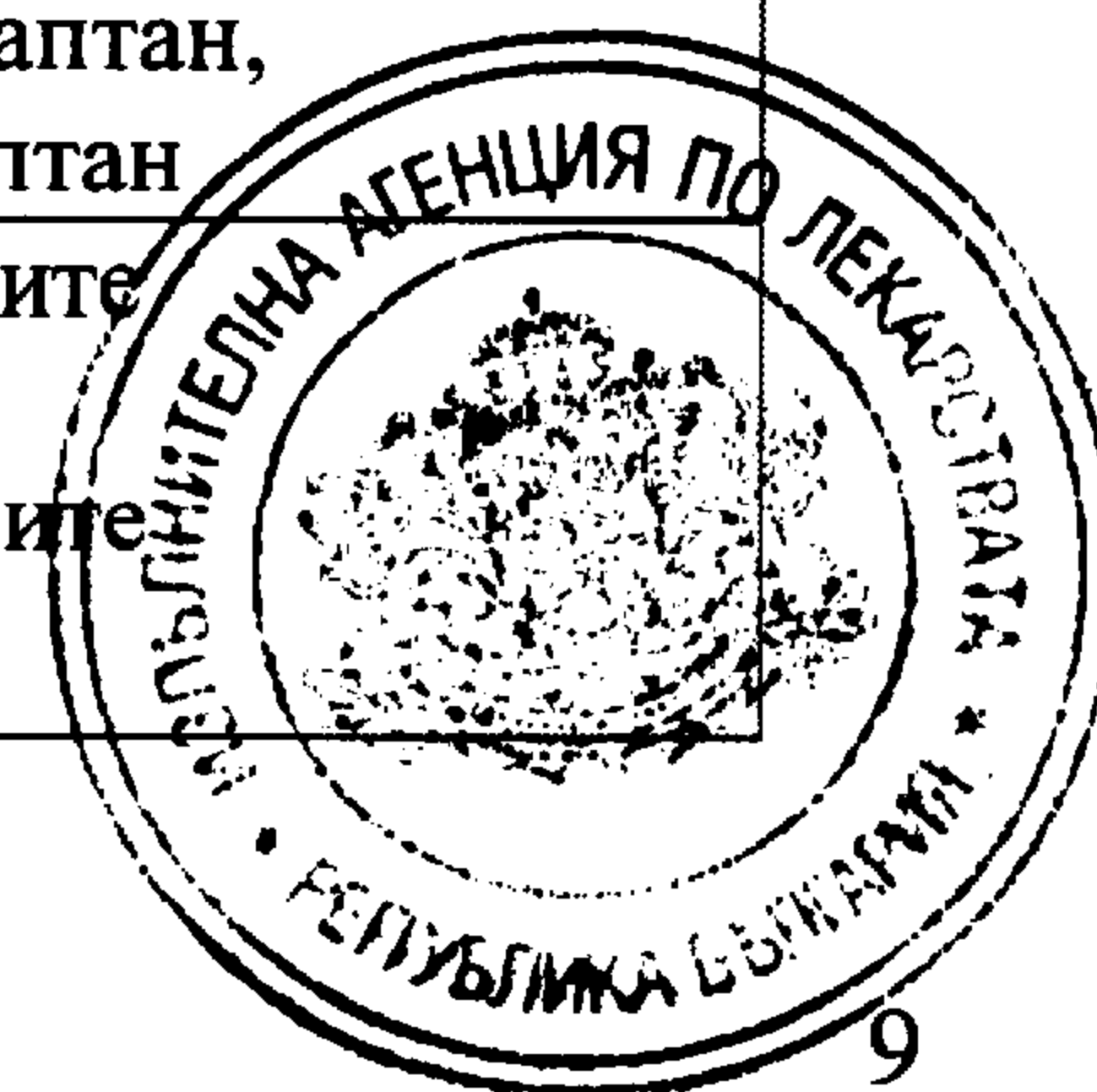
Клас на активна съставка	Противопоказани	Непрепоръчителни	Употреба с повишено внимание
Аналгетици	левацетилметадол (левометадил), метадон	фентанил	алфентанил, бупренорфин за и.в. и сублингвално приложение, оксикодон
Антиаритмични средства	дизопирамид, дофетилид, дронедазон, квинидин		дигоксин
Антибактериални средства		рифабутин ^a	
Антикоагуланти и антитромботични средства		ривароксабан	кумарини, цилостазол, дабигатран
Антиконвулсанти		карбамазепин ^a	
Лекарства за лечение на диабет			репаглинид, саксаглиптин
Антихелминтни и антипротозойни средства	халофантрин		празиквантел
Антихистамини	астемизол, мизоластин, терфанадин		ебастин
Антимигренозни средства	ерго алкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин, (ергоновин), ерготамин, метилергометрин (метилергоновин)		елетриптан
Антинеопластични средства	иринотекан	дазатиниб, нилотиниб, трабектедин	бортезомиб, бусулфан, доцетаксел, ерлотиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, винка алкалоиди
Антипсихотици, анксиолитици и сънотворни средства	луразидон, мидазолам за перорално приложение, пимозид, сертиндол, триазолам		алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, халоперидол, мидазолам i.v. приложение, пероспирон, кветиапин, рамелтеон, рисперидон
Антивирусни средства			маравирок, индинавир, ритонавир, саквинавир



Клас на активна съставка	Противопоказани	Непрепоръчителни	Употреба с повишено внимание
Бета-блокери			надолол
Блокери на калциевите канали	бепридил, фелодипин, лерканидипин, низолдипин		други дихидропиридинови, в т.ч. верапамил
Лекарствени продукти за лечение на сърдечно-съдови заболявания, разни	ивабрадин, ранолазин	алискирен	
Диуретици	еплеренон		
Лекарствени продукти за лечение на гастроинтестинални разстройства	цизаприд		апрепитант, домперидон
Имуносупресори		еверолимус	будезонид, циклезонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, рапамицин (известен още като сиролимус), такролимус, темсиролимус
Лекарствени продукти, регулиращи серумните липиди	ловастатин, симвастатин		аторвастатин
Лекарствени продукти за лечение на дихателната система		салметерол	
СИОЗС, трициклически и свързани антидепресанти			ребоксетин
Урологични лекарствени продукти		варденафил	фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Други	колхицин при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция	колхицин	алитретиноин (перорално приложение), цинакалцет, мозаваптан, толваптан

^a Вж. също точка "Лекарствени продукти, които могат да понижат плазмените концентрации на итраконазол"

^b Вж. също точка "Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на итраконазол"



Лекарствени продукти, чиято плазмена концентрация може да бъде понижена от итраконазол

Едновременното приложение на итраконазол и НСПВС мелоксикам може да доведе до понижение на плазмените концентрации на мелоксикам. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на мелоксикам с итраконазол, както и наблюдение на неговите терапевтични и нежелани ефекти. Препоръчително е при необходимост коригиране на дозировката на мелоксикам, когато се прилага едновременно с итраконазол.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фунгофунал не трябва да се прилага по време на бременност, освен при живото-заstrашаващи случаи, когато възможната полза за майката превишава възможния риск от увреждане на плода (вж. точка 4.3).

При изследванията с животни итраконазол е показал репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Има ограничена информация за употребата на итраконазол по време на бременност. След пускане на лекарствения продукт на пазара са докладвани случаи на вродени малформации. Те включват малформации на скелета, на урогениталния тракт, на сърдечно-съдовата система и очите, както и хромозомни и множествени малформации. Не е установена причинно-следствена връзка с итраконазол.

Епидемиологичните данни за приема на итраконазол през първия триместър на бременността - най-вече при пациентите, лекувани за краткосрочен период поради вулвовагинална кандидоза - не показват повишен риск от малформации в сравнение с контролната група, които не са приемали известни тератогенни средства.

Жени в детеродна възраст

Жени в детеродна възраст, които приемат итраконазол, трябва да използват контрацептивни мерки. Ефективната контрацепция трябва да се продължи до следващия менструален период след приключване на терапията с итраконазол.

Кърмене

Итраконазол се екскретира в кърмата само в много малки количества. Следователно ползата от лечението с итраконазол капсули трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска при кърменето. В случай на съмнение кърменето трябва да бъде спряно.

Фертилитет

Няма данни за първично повлияване на фертилитета, въз основа на предклиничните данни за безопасност (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини възможността за нежелани лекарствени реакции, като замаяност, зрителни нарушения и загуба на слуха (вж. точка 4.8), които могат да възникнат в някои случаи, трябва да бъдат взети под внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при лечение с итраконазол капсули в клинични изпитвания и/или в спонтанни съобщения са главоболие, коремна болка и гадене. Най-сериозните НЛР са сериозни алергични реакции, сърдечна недостатъчност/застойна



сърдечна недостатъчност/белодробен оток, панкреатит, тежка хепатотоксичност (вкл. няколко случая на остра чернодробна недостатъчност с летален изход). Вижте точка „Списък на нежеланите реакции в табличен вид” относно честотата на НЛР и други наблюдавани НЛР. За допълнителна информация относно други сериозни реакции вижте точка 4.4.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните за НЛР в таблицата по-долу са получени от отворени, двойно-слепи клинични изпитвания с итраконазол капсули, включващи 8 499 пациенти, лекувани за дерматомикози или онихомикози, както и от спонтанни съобщения.

В таблицата по-долу са представени НЛР по системо-органни класове. В рамките на всеки системо-органен клас НЛР са представени по честота, като се използва следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

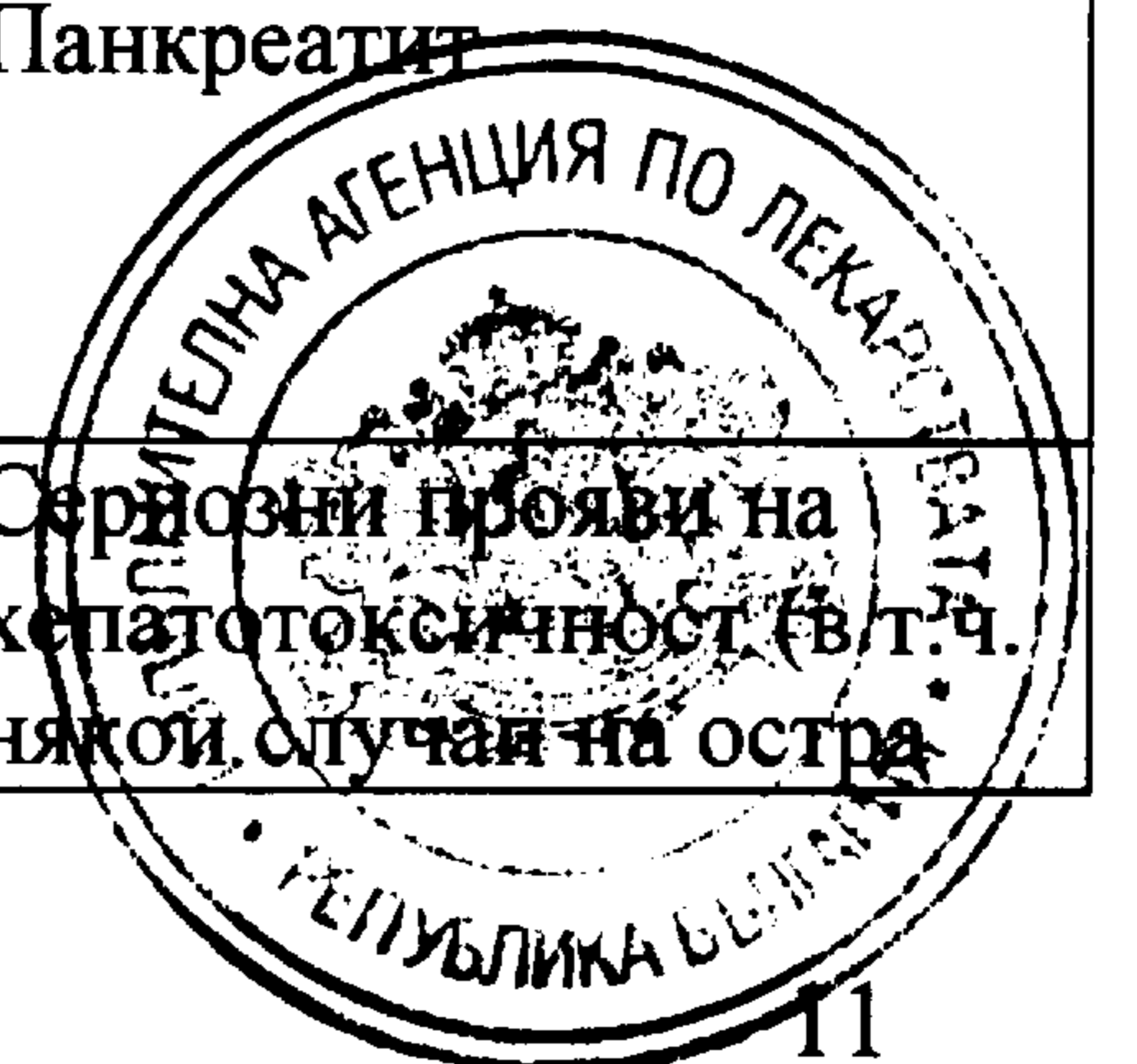
Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

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)

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Инфекции и инфестации		Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, ринит	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност*	Серумна болест, ангионевротичен оток, анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система	Главоболие		Хипоестезия, парестезия, дисгеузия
Нарушения на очите			Зрителни нарушения (в т.ч. диплопия и замъглено зрение)
Нарушения на ухото и лабиринта			Преходна или трайна загуба на слуха*, тинитус
Сърдечни нарушения			Застойна сърдечна недостатъчност*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема, гадене	Повръщане, диария, запек, диспепсия, диспепсия, флатуленция	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		Нарушена чернодробна функция	Сериозни прояви на хепатотоксичност (в т.ч. някои случаи на остра



			чернодробна недостатъчност с летален изход)*, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, обрив, пруритус	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, левкоцитокластичен васкулит, алопеция, светлочувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Нарушения на менструацията	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Едем
Изследвания			Повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта

*вж. точка 4.4.

Описание на избрани нежелани реакции

По-долу е посочен списък на НЛР, свързани с итраконазол, които са съобщени в клинични изпитвания на итраконазол перорален разтвор и итраконазол за интравенозно приложение, с изключение на термина за НЛР „Възпаление на мястото на инжектиране”, който се отнася специално за инжекционния път на въвеждане.

Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Анафилактоидна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	Обърканост
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия *, замаяност, сомнолентност, тремор
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 *, хепатит, иктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритематозен обрив, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане, инконтиненция на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Генерализиран оток, оток на лицето, гръдна болка, пирексия, болка, отпадналост, студени тръпки
Изследвания	Повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактат-деhidрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на урината

Педиатрична популация

Безопасността на итраконазол перорален разтвор е оценена при 250 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 14 години, участвали в пет отворени клинични проучвания. Тези пациенти са приели най-малко една доза итраконазол като перорална суспензия за профилактика на гъбична инфекция или за лечение на орална кандидоза (млечница) или системна гъбична инфекция и са показали данни за безопасността. Въз основа на обобщената информация за безопасността, получена при тези проучвания, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са повръщане (36,0%), повишена температура (30,8%), диария (28,4%), възпаление на лигавиците (23,2%), обрив (22,8%), коремна болка (17,2%), гадене (15,6%), хипертония (14%) и кашлица (11,2%). Видът на нежеланите лекарствени реакции при педиатричните пациенти е аналогичен на наблюдаваните при възрастни, но честотата им е по-висока.

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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Като цяло нежеланите реакции при предозиране съответстват на съобщените при употреба на итраконазол (вж. точка 4.8).

Лечение

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи мерки. Може да се приложи активен въглен, ако е необходимо.

Итраконазол не може да се елиминира чрез хемодиализа.

Няма известен специфичен антидот.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, производни на триазола

АТС код: J02A C02

Механизъм на действие

Итраконазол инхибира гъбичната 14-алфа-деметилаза, което води до изчерпване на ергостерол и нарушаване на мембрания синтез.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

ФК/ФД връзката за итраконазол, както и за триазолите като цяло, не е добре известна и се усложнява от ограниченото разбиране за противогъбична фармакокинетика.

Механизми на резистентност

Устойчивостта на гъбички към азоли изглежда се развива бавно и често е резултат от няколко генетични мутации. Описаните механизми са:

- Свръхекспресия на *ERG11*, генът, който кодира 14-алфа-деметилаза (таргетния ензим)
- Точкови мутации в *ERG11*, които водят до намаляване афинитета на 14-алфа-деметилаза към итраконазол
- Свръхекспресия на лекарствен транспортер, което води до повишен ефлукс на итраконазол от гъбичните клетки (т.е. премахване на итраконазол от целта му)
- Кръстосана резистентност. Кръстосана резистентност между членове на азоловия клас активни съставки се наблюдава в рамките на видовете *Candida*, въпреки че резистентност към един от членовете на този клас не е задължително да дава резистентност към други азоли.

Гранични стойности

При използване на методи по EUCAST граничните стойности за итраконазол са установени само за видове *aspergillus*. Тези гранични стойности са дадени в таблицата по-долу, съгласно таблицата на EUCAST за противогъбични клинични гранични стойности в. 4.1, в сила от 05.03.2012 г.

Антимикотични средства	Видово-свързани гранични стойности (S ≤R>) (mg/L)					Видово несвързани гранични стойности S ≤R>
	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. terreus</i>	
Итраконазол ¹	1/2	1/2	1/2	IE ^{2,3}	1/2	IE ³

A. = Aspergillus

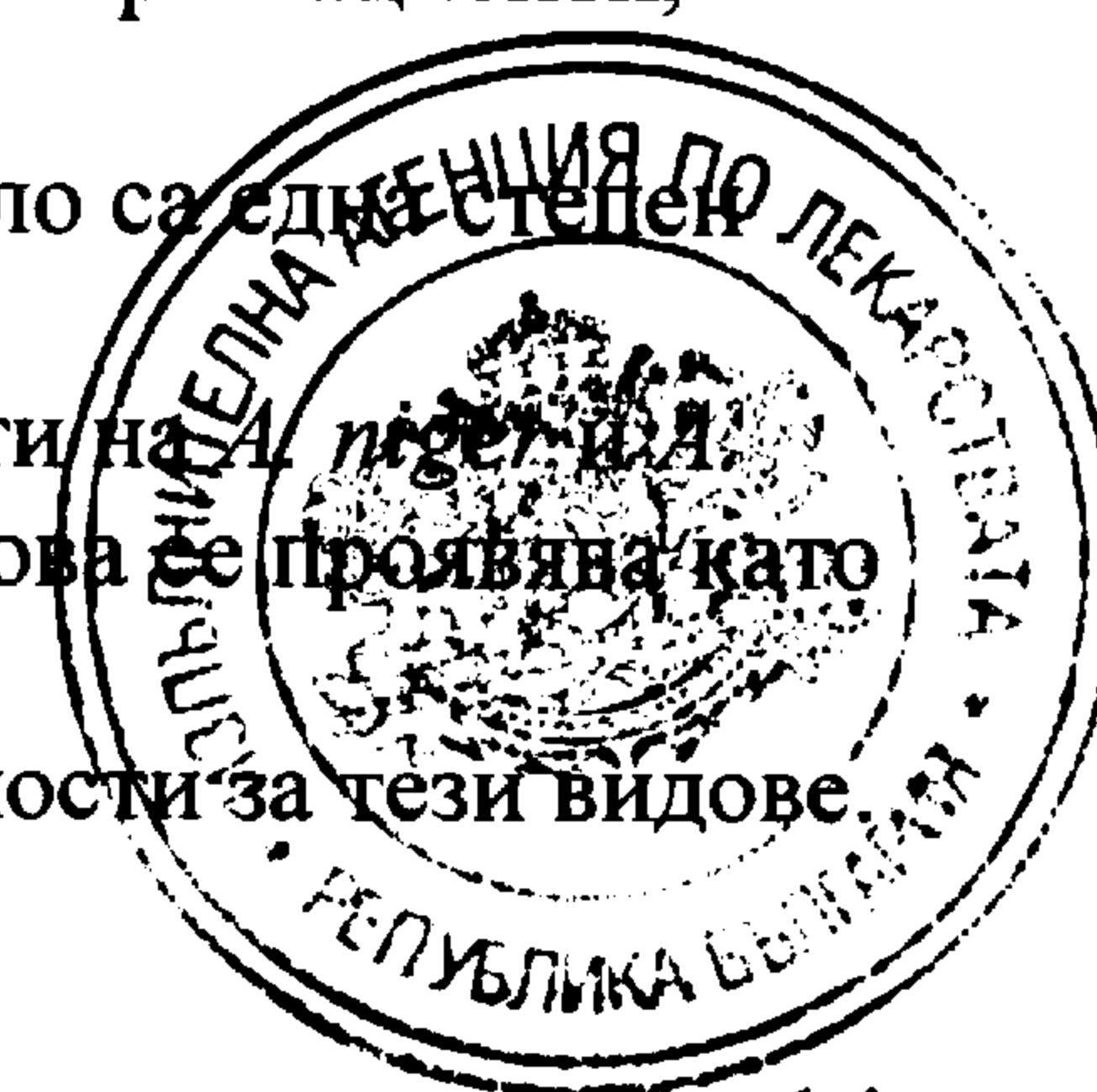
S = Чувствителни, R = Резистентни

1. Препоръчва се проследяване на минималната концентрация на итраконазол при пациенти, лекувани за гъбична инфекция.

2. Епидемиологичните гранични стойности (ECOFF) за тези видове като цяло са еднакви, но са по-високи отколкото за *A. fumigatus*.

3. Стойностите на минималната инхибиторна концентрация (MIC) за изолати на *A. niger* и *A. versicolor* като цяло са по-високи от тези за *A. fumigatus*. Не е ясно дали това се проявява като по-слаб клиничен отговор.

IE = Има недостатъчни доказателства (IE), за да се определят гранични стойности за тези видове.



При използването на методи на CLSI (Институт за клинични и лабораторни стандарти), граничните стойности за итраконазол са установени само за *Candida* видове от повърхностни гъбични инфекции. CLSI граничните стойности са: чувствителни $\leq 0,125$ mg/l и устойчиви ≥ 1 mg/l.

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, както е необходима и местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Когато е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет, в случай че местната резистентност е такава, че ползата от лекарството при някои видове инфекции е под въпрос.

В *in-vitro* условия чувствителността на гъбичките към итраконазол зависи от размера на инокулума, температурата на инкубация, фазата на растеж на гъбичките и хранителната среда. По тези причини, минималната инхибиторна концентрация на итраконазол може да варира в широки граници. Чувствителността в таблицата по-долу се базира на MIC₉₀ <1 mg итраконазол/l. Няма връзка между *in-vitro* чувствителността и клиничната ефикасност.

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.
<i>Malassezia</i> (преди <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, за които придобитата резистентност може да е проблем
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Наследствено резистентни 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>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Тези организми могат да бъдат открити при пациенти, които са се завърнали от пътуване извън Европа

² Съобщени са резистентни към итраконазол щамове на *Aspergillus fumigatus*

³ Естествена средна чувствителност

Педиатрична популация

Поносимостта и безопасността на итраконазол перорален разтвор са проучени при профилактика



на гъбични инфекции при 103 педиатрични пациенти с неутропения на възраст от 0 до 14 години (средна възраст 5 години) в едно отворено, неконтролирано клинично проучване, фаза III. При повечето пациенти (78%) е провеждана алогенна костно-мозъчна трансплантация поради хематологично заболяване. Всички пациенти са получавали итраконазол в доза 5 mg/kg/ден, като перорална суспензия, прилаган наведнъж или в няколко приема дневно. Поради дизайна на проучването не могат да бъдат направени официални заключения относно ефикасността. Най-честите нежелани събития, с установена сигурна или вероятна връзка с итраконазол, са били повръщане, нарушена функция на черния дроб и коремна болка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетични проучвания на итраконазол след еднократно или многократно приложение са проведени при здрави доброволци, в определени групи популации и при пациенти. Като цяло, итраконазол се резорбира добре. Максимални плазмени нива се достигат в рамките на 2-5 часа след перорален прием. Итраконазол претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм, водещ до образуване на многобройни метаболити. Основният метаболит е хидрокси-итраконазол, чиито плазмени концентрации достигат два пъти по-големи стойности отколкото концентрациите на непромененото активно вещество. Крайният полуживот на итраконазол е 17 часа след еднократно приложение и се увеличава до 34-42 часа при многократно приложение. Фармакокинетиката на итраконазол се характеризира с нелинейност. Следователно, активното вещество се натрупва в плазмата след многократно приложение. Равновесни концентрации се постигат в рамките на 15 дни, като стойностите на C_{max} достигат 0,5 микрограма/ml след 100 mg итраконазол веднъж дневно, 1,1 микрограма/ml след 200 mg итраконазол веднъж дневно и 2,0 микрограма/ml след 200 mg два пъти дневно. Ако лечението се прекрати, плазмените концентрации на итраконазол спадат почти под границата на забележимост в рамките на 7 дни. Поради механизма на насищане по време на метаболизирането в черния дроб, клирънсът на итраконазол намалява при високи дози. Итраконазол се екскретира в урината (около 35%) и с фекалиите (около 54%) под формата на неактивни метаболити.

Абсорбция

След перорален прием итраконазол бързо се усвоява от организма. Максимални плазмени нива на непромененото активно вещество се постигат в рамките на 2-5 часа след приема. Абсолютната бионаличност на итраконазол при перорален прием е 55%. Максимална бионаличност при перорален прием се постига, ако итраконазол се приема непосредствено след хранене.

Разпределение

Свързването на итраконазол с плазмените протеини е 99,8%, най-вече с плазмения албумин (99,6% от хидрокси-метаболита). Итраконазол също така има ясен афинитет към липидите. Само 0,2% от активното вещество се намира в плазмата в свободна форма. Итраконазол има видим обем на разпределение > 700 l в организма, което показва екстензивно разпределение в тъканите на тялото: концентрациите, определени в белия дроб, бъбреците, черния дроб, костите, стомаха, далака и мускулите са два до 3 пъти по-високи от съответните плазмени концентрации. Мозъчно-плазменият коефициент е около 1. Нивата на итраконазол в кожата са до 4 пъти по-високи отколкото в плазмата. Елиминирането от кожата зависи от епидермална регенерация.

Терапевтичните нива във вагиналната тъкан остават в продължение на още 3 дни след спирането на терапия с 200 mg итраконазол два пъти дневно. Затова 1-дневна терапия е достатъчна.

Биотрансформация

Итраконазол се метаболизира екстензивно в черния дроб, като при това се получават различни метаболити. Основният метаболит е хидрокси-итраконазол, който има антимикотична активност *in vitro* сравнима с тази на итраконазол. Плазмените концентрации на хидрокси-метаболита са около два пъти по-високи от плазмените концентрации на итраконазол. Както се вижда от *in vitro* проучвания, CYP 3A4 е важен ензим, участващ в метаболизма на итраконазол.



Елиминиране

Итраконазол се екскретира чрез урината под формата на неактивни метаболити, като около 35% се отделят с урината и около 54% с фекалиите в рамките на една седмица. Бъбречната екскреция на непромененото вещество е по-малко от 0,03% от дозата, докато екскрецията с фекалиите варира между 3 и 18% от дозата.

Тъй като количеството на итраконазол, преминаващо от кератозните тъкани в организма изглежда незначително, може да се предположи, че итраконазол се отделя от тези тъкани чрез кожна регенерация. Итраконазол не може да бъде открит в плазмата след повече от 7 дни след прекратяване на лечението, но терапевтичните нива в кожата се запазват в продължение на 2-4 седмици след 4-седмично лечение. В ноктите концентрации на итраконазол може да бъдат открити още в рамките на 1 седмица след започване на лечението. След прекратяване на 3-месечно лечение, терапевтични концентрации продължават да се откриват поне още 6 месеца.

Специални популации

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетично проучване с прилагане на 100 mg итраконазол еднократна доза (една капсула от 100 mg) е проведено при 6 здрави лица и 12 пациенти с цироза. Не са наблюдавани статистически значими разлики в AUC_{∞} между тези две групи. Статистически значимо намаление на средната C_{max} (47%) и двукратно повишаване на елиминационния полуживот (37 ± 17 спрямо 16 ± 5 часа) на итраконазол са наблюдавани при лицата с цироза, в сравнение със здравите индивиди.

Няма налични данни за продължителна употреба на итраконазол при пациенти с цироза (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни за употребата на перорален итраконазол при пациенти с бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание, когато лекарственият продукт се прилага при тази група пациенти.

Педиатрична популация

Проведени са две фармакокинетични проучвания при деца с неутропения на възраст от 6 месеца до 14 години, при които итраконазол, като перорална суспензия, е прилаган в доза 5 mg/kg веднъж или два пъти дневно. Експозицията на итраконазол е малко по-висока при по-големите деца (от 6 до 14 години), отколкото при по-малките. При всички деца ефективната плазмена концентрация на итраконазол е била достигната в рамките на 3 до 5 дни след започване на лечението и е била поддържана през цялото време на терапията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни за итраконазол не показват генна токсичност, първична канцерогенност или увреждане на фертилитета. При високи дози, ефекти се наблюдават в надбъбречната кора, черния дроб и моноклеарната фагоцитна система, но изглежда имат слабо значение за предлаганото клинично приложение. Установено е, че итраконазол предизвиква дозозависимо увеличение на токсичност при майката, ембриотоксичност и тератогенност при плъхове и мишки във високи дози. При млади кучета е наблюдавано по-ниско минерално съдържание на костите, обикновено след продължително приложение на итраконазол, а при плъхове е наблюдавана намалена активност на костната пластина, изтъняване на компактната зона в големите кости и повишена чупливост на костите.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:



Захароза
Царевично нишесте
Хипромелоза
Макрогол

Тяло на капсулата:

Титанов диоксид (E171)
Желатин

Капаче на капсулата:

Титанов диоксид (E 171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в блистери. Блистерите са опаковани в картонена кутия.

Блистери от PVC/алуминий или PVC/PVDC/алуминий
4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 60, 84, 90 и 100 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110047

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.01.2011
Дата на последно подновяване: 17.07.2013



10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2014

