

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

Твърди капсули.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Вулво-вагинална кандидоза,
- Орофарингеална кандидоза,
- Дерматофитози, причинени от организми, чувствителни към итраконазол (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) например *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea manuum*,
- Птириазис верзиколор,
- Онихомикоза, причинена от дерматофити и/или дрожди,
- Лечение на хистоплазмоза,
- Итраконазол капсули е показан при следните систематични състояния на гъбички, при които системна противогъбична терапия от първа линия не е подходяща или се е оказала неефективна. Това може да се дължи на прилежаща патология, нечувствителност на патогена или лекарствена токсичност.
- Лечение на криптококоза (включително криптококов менингит). При имунокомпроментирани пациенти, страдащи от криптококоза, и при всички пациенти с криптококоза на централната нервна система,
- Лечение на аспергилоза и кандидоза. - Поддържаща терапия при пациенти със СПИН за предотвратяване на рецидив на базовата гъбична инфекция.

Итраконазол капсули също са показани при превенция на гъбична инфекция по време на продължителна неутропения, когато стандартната терапия се счита за неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100355
Разрешение № В61МД(МР) / 51826
Одобрение № / 02.10.2020



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

ПОКАЗАНИЯ	ДОЗА	ПРОДЪЛЖИТЕЛНО СТ НА ЛЕЧЕНИЕТО	ЗАБЕЛЕЖКИ
- Вулвовагинална кандидоза	200 mg 2 пъти дневно	1 ден	
- Пителиазис верзиколор	200 mg 1 път дневно	7 дни	
- Трихофития corporis, трихофития scuris	100 mg 1 път дневно или 200 mg 1 път дневно	15 дни или 7 дни	
- Трихофития pedis, кел тапиум	100 mg 1 път дневно	30 дни	
- Орофарингеална кандидоза	100 mg 1 път дневно	15 дни	Увеличете дозата на 200 mg веднъж дневно в продължение на 15 дни при пациенти със СПИН или неутропения поради нарушена абсорбция при тези групи
- Онихомикоза (нокти на пръстите на краката, със или без засягане на ноктите на ръцете)	200 mg 1 път дневно	3 месеца	

При кожни, вулвовагинални и орофарингеални инфекции оптимални клинични и микологични ефекти се постигат от 1 – 4 седмици след прекратяване на лечението, а при инфекции на ноктите – от 6 – 9 месеца след прекратяване на лечението. Това се случва, защото елиминацията на итраконазол от кожата, ноктите и лигавиците е по-бавна, отколкото елиминацията от плазмата.

Продължителността на лечение за системни гъбични инфекции ще се определя от микологичния и клиничен отговор на лечението:

ПОКАЗАНИЯ	ДОЗА	СРЕДНА ПРОДЪЛЖИТ ЕЛНОСТ	ЗАБЕЛЕЖКИ
Аспергилоза	200 mg 1 път дневно	2-5 месеца	Повишете дозата до 200 mg 2 пъти на ден в случай на инвазивна или дисеминирана инфекция
Кандидоза	100-200 mg 1 път дневно	3 седмици-7 месеца	
Не-менингококова криптококоза	200 mg 1 път дневно	10 седмици	
Криптококов менингит	200 mg 2 пъти на ден	2 месеца - 6 месеца	Вижте точка 4.4
Хистоплазмоза	200 mg 1 път дневно 200 mg 2 пъти на ден	8 месеца	
Поддържаща терапия при СПИН	200 mg 1 път дневно		Вижте забележката относно нарушаваната



Профилактика при неутропения	200 mg 1 път дневно	абсорбция по-долу ¹
---------------------------------	------------------------	--------------------------------

¹ Продължителността на лечението трябва да се адаптира спрямо клиничния отговор.

Нарушената абсорбция при пациенти със СПИН и неутропения може да доведе до намаляване на нивата на итраконазол в кръвта и липса на ефикасност. В такива случаи е показано проследяване на кръвните нива и при необходимост повишаване на дозата итраконазол до 200 mg два пъти дневно.

Специални групи пациенти

Пациенти с нарушен стомашно-чревен мотилитет

При лечение на пациенти с тежки гъбични инфекции или при профилактика на гъбични инфекции при пациенти с нарушен мотилитет на стомашно-чревния тракт, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при възможност, да се обмисли терапевтичен мониторинг на лекарствата.

Педиатрична популация

Клиничните данни относно приемането на Итраконазол капсули при педиатрични пациенти са ограничени. Приемането на итраконазол капсули при педиатрични пациенти не се препоръчва, освен ако бъде определено, че потенциалните ползи са повече от потенциалните рискове (вж. точка 4.4).

Пациенти в 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. Вижте точка 4.4.

Пациенти с 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).

Пациенти с 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 е за перорално приложение и трябва да се приема непосредствено след хранене за максимална абсорбция. Капсулите трябва да се поглъщат цели, с малко количество вода.

4.3 Противопоказания

- Итраконазол 100 mg твърди капсуси е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към итраконазол или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Съвместното приложение на няколко субстрата на CYP3A4 с итраконазол капсули е противопоказно. Повишените плазмени концентрации на тези



лекарства, причинени от едновременно прилагане с итраконазол, може да повишат или удължат както лечебните свойства, така и нежеланите реакции до такава степен, че да възникне потенциално сериозна ситуация. Например повишените плазмени концентрации на някои от тези лекарства могат да доведат до удължаване на QT и левокамерна тахиаритмия, включително и случаи на torsade de pointes – потенциално смъртоносна аритмия. Конкретните примери са изброени в точка 4.5

- Итраконазол капсули не трябва да се прилага на пациенти с прояви на камерна дисфункция като застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) или анамнеза за ЗСН с изключение при лечение на животозастрашаващи или други тежки инфекции (вижте точка 4.4.)
- Итраконазол капсули не трябва да се използва по време на бременност (с изключение на животозастрашаващи състояния). Вижте точка 4.6
- Жените във фертилна възраст, приемащи итраконазол капсули трябва да използват контрацептивни предпазни мерки. Ефективната контрацепция трябва да продължи до менструалния период, следващ края на лечението с итраконазол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръстосана свръхчувствителност

Няма информация по отношение на кръстосаната чувствителност между итраконазол и други азолови антимикотици. Трябва да се упражни допълнително внимание при назначаване 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 бъде адитивен към този на итраконазола (вж. точка 4.5). В допълнение 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.



Чернодробни ефекти

При употреба на итраконазол 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, 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. Ако пациентът прояви някой от тези симптоми, 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

Намалената стомашна киселинност ще попречи на абсорбцията на итраконазол. При пациенти с намалена стомашна киселинност, независимо дали 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 напитка от типа на кока-кола (като например недиеетична кола). Противогъбичното действие трябва да се проследява и при необходимост да се увеличи дозата итраконазол. Вижте точка 4.5.

Педиатрична популация

Съществуват ограничени клинични данни за употреба на итраконазол капсули при педиатрични пациенти. Употребата на итраконазол капсули при педиатрични пациенти не се препоръчва, освен ако потенциалните ползи не надвишават значително потенциалния риск.

Употреба при пациенти в 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 клинични данни за употреба на итраконазол капсули при пациенти с бъбречно увреждане. Експозицията на итраконазол може да е по-висока при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. 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. точка 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 със застрашаващи живота форми на системни микози

Предвид фармакокинетичните свойства на итраконазол (вж. точка 5.2) перорално приложение на капсули не се препоръчва като начална терапия при застрашаващи живота системни микози.

Пациенти със СПИН

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

Невропатия

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

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.

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.

Заменяемост

Не се препоръчва итраконазол капсули и итраконазол перорален разтвор да се използват взаимнозаменяемо. 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, животозастрашаващи ефекти и/или внезапна смърт. Лекарствата, които са противопоказани, не се препоръчват или се препоръчвани за употреба с повишено внимание при комбиниране с итраконазол са изброени в точка 4.5.

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. По подобен начин итраконазол може да измени



фармакокинетиката на други вещества, които споделят същия метаболитен път. Итраконазол е силен CYP3A4 инхибитор и инхибитор на P-гликопротеин. При едновременно прилагане на лекарства се препоръчва да се провери съответната информация относно метаболитния път и възможната необходимост от коригиране на дозите.

Лекарства, които могат да намалят плазмените концентрации на итраконазол

Лекарства, които намаляват стомашната киселинност, (например лекарства, неутрализиращи киселини, като алуминиев хидроксид или супресори на киселинната секреция като H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа) нарушават абсорбцията на итраконазол от итраконазол капсули (вж. точка 4.4). Препоръчително е тези лекарства да се използват внимателно при едновременно прилагане с итраконазол капсули:

- Препоръчва се итраконазол да се прилага с киселинна напитка (като например недиеетична кола) при едновременно лечение с лекарства, намаляващи стомашната киселинност.
 - Препоръчително е лекарствата, неутрализиращи киселините, (например алуминиев хидроксид) да се прилагат поне 1 час преди или 2 часа след приема на итраконазол капсули.
 - При едновременно прилагане е препоръчително да се наблюдава противоположното действие и при необходимост да се увеличи дозата итраконазол.
- Едновременното прилагане на итраконазол със силни ензимни индуктори на CYP3A4, може да намали бионаличността на итраконазол и хидроксиитраконазол до такава степен, че да намалее и ефективността. Примери за това са:
- Антибактериални: изониазид, рифабутин (вижте също *Лекарства, чиито плазмени концентрации може се увеличават от итраконазол*), рифампицин.
 - Антikonвулсанти: карбамазепин (вижте също *Лекарства, чиито плазмени концентрации може се увеличават от итраконазол*), фенобарбитал, фенитоин.
 - Противовирусни: ефавиренц, невирапин.
 - Растителни лекарствени продукти: *Hypericum perforatum* (жълт кантарион)

Поради това не се препоръчва прилагането на мощни ензимни индуктори на CYP3A4, с итраконазол. Препоръчва се приемането на тези лекарства да се избягва от 2 седмици преди и по време на лечението с итраконазол, освен ако ползите не са повече от риска от потенциално намаляване на ефективността на итраконазол. При едновременно прилагане е препоръчително да се проследява противоположното действие и при необходимост да се увеличи дозата итраконазол.

Лекарства, които могат да увеличат плазмените концентрации на итраконазол

Мощните инхибитори на CYP3A4 може да увеличат бионаличността на итраконазол.

Примери за това са:

- Антибактериални: ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин,
- Противовирусни: дарунавир, подсилен с ритонавир, фосампренавир, подсилен с ритонавир, индинавир (вижте също *Лекарства, чиито плазмени концентрации може се увеличават от итраконазол*), ритонавир (вижте също *Лекарства, чиито плазмени концентрации може се увеличават от итраконазол*) и телапневир.

Препоръчително е тези лекарства да се използват внимателно при едновременно прилагане с итраконазол капсули.

Препоръчително е пациентите, които трябва да приемат итраконазол едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4, да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на повишени или удължени фармакологични ефекти на итраконазол и дозата на итраконазол да се намали ако се прецени, че е необходимо. Препоръчително е плазмените концентрации на итраконазол да бъдат измервани, когато е възможно.



Лекарства, чиито плазмени концентрации може се увеличават от итраконазол

Итраконазол и неговият основен метаболит – хидроксиитраконазол, могат да инхибират метаболизма на лекарства, метаболизиращи чрез CYP3A4, и могат да инхибират лекарствения транспорт от Р-гликопротеин, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства и/или на техните активни метаболити, когато те се прилагат с итраконазол. Тези повишени плазмени концентрации може да доведат до увеличение или удължаване както на терапевтичните ефекти, така и на нежеланите реакции на тези лекарства. Лекарствата, метаболизиращи чрез CYP3A4, за които е известно, че удължават QT интервала, могат да бъдат противопоказани с итраконазол, тъй като комбинирането може да доведе до левокамерна тахикардия, включително и случаи на torsade de pointes – потенциално смъртоносна аритмия.

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.

Взаимодействащите лекарства са категоризирани както следва:

- „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 2 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.

Примерите за лекарства, чиито плазмени концентрации може да се увеличат от итраконазол, са представени по клас на лекарството, заедно със съвети относно едновременното им прилагане с итраконазол:

<u>Клас на лекарството</u>	<u>Противопоказано</u>	<u>Не е препоръчително</u>	<u>Прилагайте внимателно</u>
Алфа-блокери		Тамсулозин	
Аналгетици	Левацетилметадол (левометадил), метадон	Фентанил	Алфентанил, бупренорфин IV и сублингвален, оксикодон, суфентанил
Антиаритмични	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		Дигоксин
Антибактериални	Телитромицин, при пациенти с тежки бъбречни	Рифабутин ^a	Телитромицин



	увреждания или тежки чернодробни нарушения		
Антикоагуланти и антиагреганти	Дабигатран, Тикагрелор	Апиксабан, ривароксабан	Кумарини, цилостазол.
Антиконвулсанти		карбамазепин ^a	
Антидиабетни			Репаглинид, саксаглиптин
Антихелминти и антипротозойни	Халофантрин		Празиквантел
Антихистамини	Астемизол, мизоластин, терфенадин	Ебастин	Биластин
Антимигренозни лекарства	Ерго алкалоиди, като например дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин, метилергометрин (метилергоновин)	Елетриптан	
Антинеопластици	Иринотекан	Акситиниб, дабрафениб, дасатиниб, ибрутиниб, лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб, трабектедин	Бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, ерлотиниб, гефитиниб, иматиниб, иксабепилон, лапатиниб, понатаниб, триметрексат, винка-алкалоиди
Антипсихотици, анксиолитици и хипнотици	Луразидон, перорален мидазолам, пимозид, кветиапин, сертиндол, триазолам		Алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, халоперидол, мидазолам IV, пероспирон, рамелтеон, рисперидон
Противовирусни		Симепревивир	Маравирок, индинавир ^b , ритонавир ^b , саквинавир
Бета-блокери			надолол
Блокери на калциевите канали	Бепридил, фелодипин, лерканидипин, низолдипин		Други дихидропиридини, включително верапамил
Сърдечно-съдови лекарства, Разни	Аликсирен, ивабрадин, ранолазин	Силденафил за лечение на белодробна хипертония	Босентан, риоцигуат
Диуретици	Еплеренон		
Стомашно-чревни лекарства	Цизаприд, домперидон		Апрепитант
Имуносупресанти		Циклезонид, еверолимус, темсиролимус	Будезонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон.



			рапамицин (известен още като сиролимус), такролимус,
Лекарства, регулиращи липидите	Аторвастатин, ловастатин, симвастатин		
Респираторни лекарства		Салметерол	
SSRI, трициклични и подобни антидепресанти			Ребоксетин
Урологични лекарства	Дарифенацин, фезотеродин – при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане или умерено до тежко чернодробно увреждане, солифенацин при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено до тежко чернодробно увреждане		Фезотеродин, имидафенацин, оксибутинин, силденафил, за лечение на еректилна дисфункция, солифенацин, тадалафил, толтеродин
Други	Колхицин, при пациенти с бъбречно или чернодробно нарушение	Колхицин, кониваптан,	Алитретиноин (перорална формулировка), цинакалцет, мозаваптан, толваптан

^a Вижте също *Лекарства, които може да намалят плазмените концентрации на итраконазол*

^b Вижте също *Лекарства, които може да увеличат плазмените концентрации на итраконазол*

Лекарства, чиито плазмени концентрации може се понижават от итраконазол

Едновременното прилагане на итраконазол с НСПВС мелоксикам може да намали концентрациите на мелоксикам в плазмата. Препоръчително е мелоксикам да се използва внимателно при едновременно прилагане с итраконазол и да се проследяват неговите ефекти или нежеланите реакции. Препоръчително е дозата мелоксикам, ако се прилага едновременно с итраконазол, да се коригира при необходимост.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

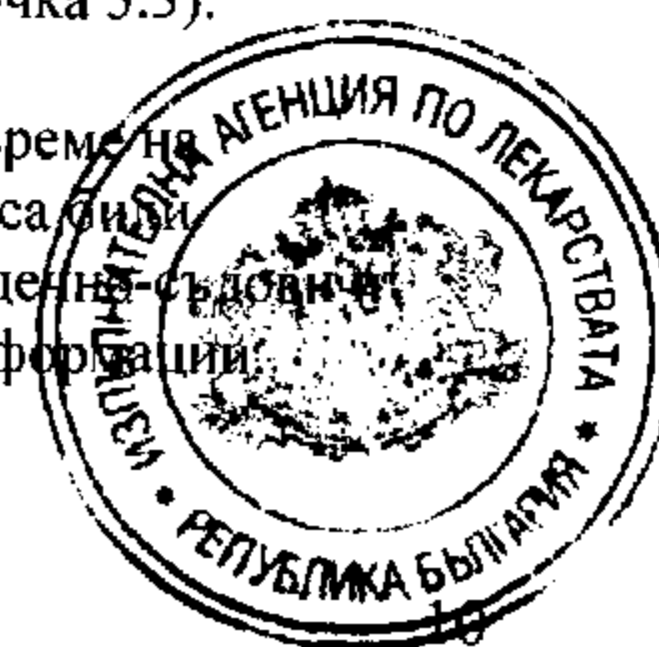
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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 вулво-вагинална кандидоза – не показват повишен риск за малформации в сравнение с контролна група пациентки, която не е изложена на други известни тератогени.

Жени в детородна възраст

Жените в детородна 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.

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 според системно-органната класификация. Във всеки клас на системно-органната класификация 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 $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции	
Инфекции и инфестации	
<i>Нечести</i>	Синузит, инфекция на горните дихателни пътища, ринит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Редки</i>	Левкопения
Нарушения на имунната система	



<i>Нечести</i>	Свръхчувствителност*
<i>Редки</i>	Анафилактична реакция, Ангионевротичен оток, Серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Редки</i>	Хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система	
<i>Чести</i>	Главоболие
<i>Редки</i>	Хипоестезия, Парестезия, Дисгеузия
Нарушения на очите	
<i>Редки</i>	Зрителни нарушения (включително диплопия и замъглено зрение)
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Редки</i>	Шум в ушите (тинитус), Преходна или перманентна загуба на слуха*
Сърдечни нарушения	
<i>Редки</i>	Застойна сърдечна недостатъчност*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Редки</i>	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести</i>	Коремна болка, гадене
<i>Нечести</i>	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, алоpecia, фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Редки</i>	Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Много редки</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 кръвната 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, 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 (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%). Обикновеният характерът на НЛР при педиатричните пациенти е подобен на наблюдаваните при възрастни участници. Но при педиатрични пациенти те възникват по-често.



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.)

Лечение

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи мерки. Ако се сметне за подходящо, на пациента може да се даде активен въглен.

Итраконазол не може да се елиминира чрез хемодиализа.

Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотик за системно приложение, триазолов дериват.
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.

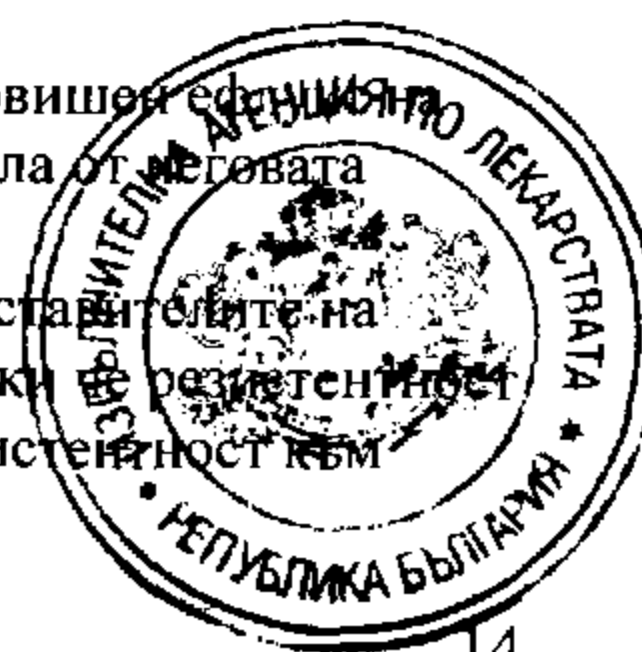
Взаимоотношение фармакокинетика/фармакодинамика

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(ми) 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:

- Свр̀хекспресия 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.
- Свр̀хекспресия на транспортера на лекарството, което води до повишен ефикас 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 не са установени при гъбички посредством методологията на EUCAST (Европейски комитет за тестване на чувствителност към анти-микробни вещества).

Прилагайки методологията на CLSI (Институт за клинични и лабораторни стандарти), граничните стойности за итраконазол са установени само за видове от рода *Candida* от повърхностни микотични инфекции. Граничните стойности на CLSI са: чувствителни $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$, чувствителни, зависими от дозата $0.25-0.5 \mu\text{g/ml}$ и резистентни $\geq 1 \mu\text{g/ml}$. Не са установени интерпретативни граници за филаментозни гъбички.

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 $\text{MIC}_{90} < 1 \text{ mg}$ 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.
<i>Malassezia</i> (бивш <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</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>
<i>Scopulariopsis</i> spp.



- 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

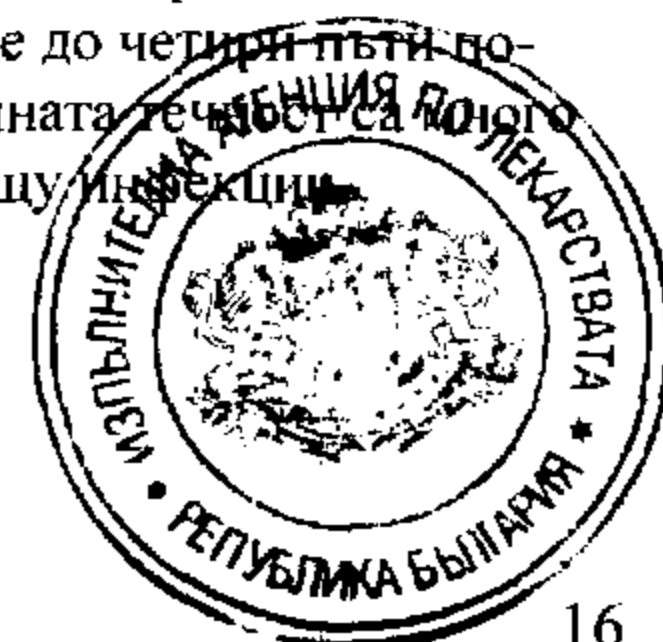
След перорално приложение итраконазол се абсорбира бързо. Максималните плазмени концентрации на непроменения итраконазол се достигат за 2 до 5 часа след перорална доза. Наблюдаваната абсолютна бионаличност на итраконазол е около 55%. Оралната бионаличност е максимална, когато капсулите се приемат веднага 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 киселинна напитка (като например недиетична кола). Когато итраконазол капсули се прилагат като единична доза от 200 mg на гладно с недиетична 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 по-ниски от тези в плазмата, но е демонстрирана ефективност срещу инфекциите, настъпили в гръбначно-мозъчната течност.



Биотрансформация

Итраконазол се метаболизира значително от черния дроб до голям брой метаболити. При *in vitro* проучвания CYP 3A4 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 хидроксиитраконазол 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.

Специални популации

Чернодробно нарушение

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.

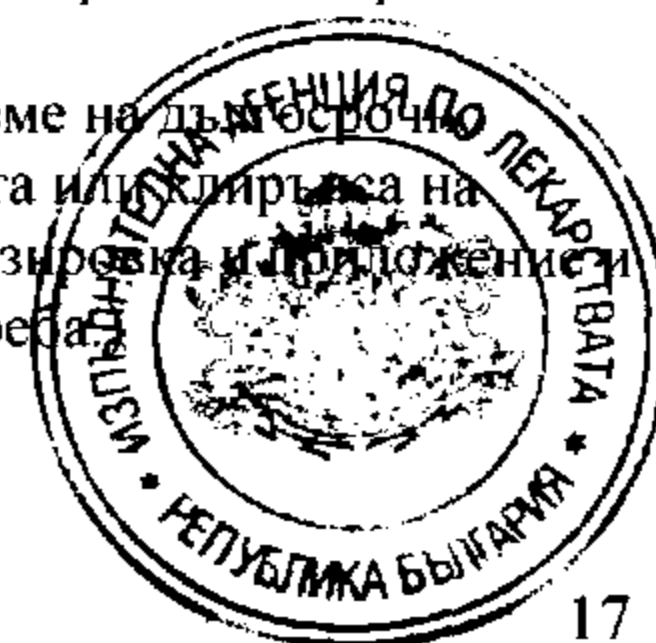
Няма налични данни за пациенти с цироза, подложени на продължително лечение с итраконазол. (Вижте точки 4.2 „Дозиране и метод на приложение“ и 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.)

Бъбречно нарушение

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 $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ 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 ml/min), умерено (определено в това проучване като CrCl 20-49 ml/min) и тежко бъбречно увреждане (определено в това проучване като CrCl < 20 ml/min) са 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 дълготрайно приемане на итраконазол. Диализата няма ефект върху полуживота или клирънса на итраконазол или хидроксиитраконазол. (Вижте също точка 4.2 Дозиране и приложение и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба)



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 формула 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 телото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за итраконазол не показват признаци за генна токсичност, първична карциногенност или увреждане на фертилитета. При високи дози 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, а при плъхове – намаление на активността на костните пластинки, изтъняване на компактната зона на широките кости и повишаване чупливостта 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

2 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.
Опаковките по 100 капсули са 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

