

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ITRACONAZOL ARENA 100 mg

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

O capsulă conține itraconazol 100 mg.

O capsulă conține 202,04 mg zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule gelatinoase nr. 0, cu capac de culoare verde opac și corp verde opac care conțin microgranule sferice de culoare alb-mat până la alb-crem, acoperite cu un film polimeric.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Afecțiuni ginecologice: candidoză vulvovaginală.

Afecțiuni dermatologice și oftalmologice: pityriasis versicolor, dermatomicoze, keratite fungice și candidoze orale, onicomicoze cauzate de dermatofiți sau levuri.

Micoze sistemice: aspergiloze și candidoze sistemice, criptococoze (incluzând meningita criptococică), histoplasmoze, sporotrichoze, paracoccidioidomicoze, blastomicoze și alte tipuri rare de micoze sistemice sau tropicale.

**4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru o absorbție maximă se recomandă administrarea itraconazolului imediat după o masă principală.

INDICATII TERAPEUTICE	DOZA	DURATA
Indicații ginecologice		
Candidoză vulvovaginală	200 mg itraconazol de 2 ori pe zi sau 200 mg itraconazol o dată pe zi	1 zi  3 zile
Indicații dermatologice		
Pityriasis versicolor	200 mg itraconazol o dată pe zi	7 zile
Dermatomicoze	200 mg itraconazol o dată pe zi sau 100 mg itraconazol o dată pe zi	7 zile sau 15 zile
Regiuni puternic keratinizate:		

Tinea pedis plantar	200 mg itraconazol de două ori pe zi	7 zile
Tinea manus palmar	100 mg itraconazol o dată pe zi	30 zile
Candidoză orală	100 mg itraconazol o dată pe zi	15 zile

In cazul pacienților cu imunitate compromisă (neutropenie, SIDA sau transplant de organe) biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi scăzută, putând fi necesară dublarea dozelor.

INDICATII TERAPEUTICE	DOZA	DURATA
Indicații oftalmologice		
Keratite fungice	200 mg itraconazol o dată pe zi	21 zile
Onicomicoze:		
Tratament puls	200 mg itraconazol de două ori pe zi	o săptămână
Infecții ale unghiilor mâinii	Două tratamente puls	
Infecții ale unghiilor picioarelor	Trei tratamente puls	

Tratamentele puls sunt separate de o pauză de 3 săptămâni.

Răspunsul clinic devine evident odată cu creșterea unghiilor, după terminarea tratamentului.

Tratamentul onicomicozelor poate fi continuu (200 mg itraconazol/zi) 3 luni.

INDICATII TERAPEUTICE	DOZA	DURATA	OBSERVATII
<i>Micoze sistemice</i>			
Aspergiloza	200 mg itraconazol o dată pe zi	2 - 5 luni	200 mg itraconazol de doua ori pe zi in bolile invazive sau diseminate
Candidoza	100 - 200 mg itraconazol o dată pe zi	3 sapt.- 7 luni	
Criptococoze - nonmeningeale - meningeale	200 mg itraconazol o data pe zi 200 mg itraconazol de doua ori pe zi	2 luni – 1 an 2 luni – 1 an	intretinere (cazuri meningeale) 200 mg itraconazol o data pe zi
Histoplasmoze	200 mg itraconazol o data pe zi 200 mg itraconazol de doua ori pe zi	8 luni	
Sporotricoze	100 mg itraconazol o dată pe zi	3 luni	
Paracoccidioidomicoze	100 mg itraconazol o dată pe zi	6 luni	
Chromomicoze	100 - 200 mg itraconazol o dată pe zi	6 luni	
Blastomicoze	100 mg itraconazol o dată pe zi 200 mg itraconazol de două ori pe zi	6 luni	

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la itraconazol sau la oricare dintre excipienți.

Utilizarea concomitentă de terfenadină, astemizol, mizolastin, cisapridă, dofetilid, chinidină, pimozidă, bepridil, inhibitorii reductazei HMG-CoA metabolizați de CYP3A4 cum sunt simvastatina și lovastatină, triazolam și midazolam oral sunt contraindicate în timpul tratamentului cu itraconazol. Alăptare dacă sugarul este tratat cu cisapridă.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Intr-un studiu cu itraconazol administrat i.v. la un voluntar sănătos, a fost observată o scădere tranzitorie asimptomatică a fracției de ejeție a ventriculului stâng; aceasta s-a remis înaintea

următoarei administrării intravenoase. Relevanța clinică a acestor rezultate pentru formele farmaceutice orale nu este cunoscută.

Itraconazolul a demonstrat efect inotrop negativ și a fost asociat cu raportări de insuficiență cardiacă congestivă. Itraconazolul nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau antecedente de insuficiența cardiacă congestivă decât în cazul în care beneficiul terapeutic depășește riscul potențial. Aceasta evaluare individuală beneficiu/risc trebuie să ia în considerare factori precum severitatea indicației, regimul de dozaj și factorii de risc individual pentru insuficiența cardiacă congestivă. Acești factori de risc includ boli cardiace, cum sunt bolile ischemice și valvulare; bolile cronice obstructive pulmonare; insuficiența renală și alte afecțiuni edematoase. Astfel de pacienți trebuie informați despre semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive, trebuie tratați cu precauție și monitorizați în timpul tratamentului pentru semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive; dacă astfel de semne sau simptome apar în timpul tratamentului cu itraconazol acesta trebuie întrerupt.

Blocantele canalelor de calciu pot avea efecte inotrop negative care se pot adăuga la efectele itraconazolului; itraconazolul poate să inhibe metabolizarea blocantelor canalelor de calciu. De aceea, se recomandă prudența în administrarea de itraconazol concomitent cu blocante ale canalelor de calciu.

Itraconazolul are potențial pentru interacțiuni medicamentoase importante clinic (vezi pct. 4.5 *Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune*).

Aciditate gastrică scăzută: absorbția itraconazolului din capsule este afectată atunci când aciditatea gastrică este scăzută. La pacienții care utilizează medicamente neutralizante ale acidității gastrice (de exemplu, hidroxid de aluminiu) acestea trebuie administrate la cel puțin două ore de la administrarea capsulelor cu itraconazol. La pacienții cu aclorhidrie cum sunt pacienții cu SIDA și cei care utilizează inhibitorii ai secreției gastrice (de exemplu, antagoniștii H<sub>2</sub>, inhibitorii pompei protonice) se recomandă administrarea capsulelor cu itraconazol cu un lichid acidulat.

- Utilizare pediatrică: deoarece datele clinice privind administrarea capsulelor cu itraconazol la copii sunt limitate, capsulele cu itraconazol nu trebuie utilizate la acest grup de pacienți decât dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile potențiale.

Cazuri foarte rare de hepatotoxicitate severă, incluzând unele cazuri de afectare hepatică acută letală, au apărut după utilizarea itraconazolului. Majoritatea acestor cazuri au implicat pacienți cu boala hepatică pre-existentă, au fost tratați pentru indicații sistemice, aveau alte afecțiuni și/sau erau tratați cu alte medicamente hepatotoxice. Unii pacienți nu prezentau factori de risc evidenti pentru afecțiune hepatică. Unele dintre aceste cazuri au fost observate în prima lună de tratament, incluzând cazurile apărute în prima săptămână. La pacienții tratați cu itraconazol trebuie avută în vedere monitorizarea funcției hepatice. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului semnele și simptomele sugestive de hepatită cum sunt anorexia, greața, varsăturile, oboseala, durerea abdominală și apariția de urini hiperchrome. La acești pacienți, tratamentul trebuie încetat imediat și trebuie inițiat testarea funcțiilor hepatice. La pacienții cu creșterea valorilor enzimelor hepatice sau cu afecțiune hepatică activă sau care au prezentat toxicitate hepatică la alte medicamente, tratamentul nu trebuie inițiat decât în cazul în care beneficiul potențial depășește riscul unei afectări hepatice. În asemenea cazuri este necesară monitorizarea enzimelor hepatice.

- Disfuncții hepatice: itraconazolul este metabolizat predominant în ficat. Timpul de înjumătățire terminal al itraconazol la pacienții cirofici este oarecum prelungit. Biodisponibilitatea orală la acești pacienți este oarecum scăzută. În aceste cazuri poate fi luată în considerare o ajustare a dozei.

- Afecțiuni renale: biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi mai scăzută la pacienții cu insuficiența renală. Se recomandă ajustarea dozei.

În cazul apariției unei neuropatii care poate fi atribuită itraconazolului, tratamentul trebuie întrerupt. Nu există informații privind hipersensibilitatea încrucișată între itraconazol și alți azoli antifungici. Cu toate acestea, se recomandă prudența în prescrierea itraconazolului la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți azoli.

La pacienții cu neutropenie sau cu boala SIDA, concentrațiile plasmatiche de itraconazol sunt scăzute ceea ce justifică utilizarea unor doze crescute și monitorizarea acestor concentrații dacă există suspiciunea prezentei unor elemente care pot modifica absorbția medicamentului.

Deoarece medicamentul conține zahăr, este contraindicat la pacienții cu afecțiuni ereditare rare cum sunt intoleranța la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiența a zaharazelizomaltazei.

ITRACONAZOL ARENA 100 mg contine colorantii Sunset Yellow FCF (E 110) si Ponceau 4R (E 124) care pot provoca reactii alergice.

ITRACONAZOL ARENA 100 mg contine parahidroxibenzoat de metil si parahidroxibenzoat de propil care pot provoca reactii alergice (chiar intarziate).

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

##### Medicamente care afecteaza metabolizarea itraconazolului:

Au fost realizate studii de interactiune medicamentoasa cu rifampicina, rifabutina si fenitoina. Deoarece, in aceste studii, biodisponibilitatea itraconazolului si a hidroxi-itraconazolului a fost scazuta astfel incat eficacitatea poate fi mult redusa, asocierea itraconazolului cu acesti inductori enzimatici potenti nu este recomandata. Nu sunt disponibile date despre alti inductori enzimatici, cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul si izoniazida, dar pot fi anticipate efecte similare.

Deoarece itraconazolul este metabolizat in principal de catre CYP3A4, inhibitorii potenti ai acestei enzime pot creste biodisponibilitatea itraconazolului. Exemple sunt: ritonavir, indinavir, claritromicina si eritromicina.

##### Efectele itraconazolului asupra metabolizarii altor medicamente:

Itraconazol poate inhiba metabolizarea medicamentelor metabolizate de familia citocromului 3A. Acest fapt poate determina o crestere si/sau o prelungire a efectelor acestora, incluzand reactii adverse. Dupa intreruperea tratamentului, concentratiile plasmatiche de itraconazol scad treptat, in functie de doza si durata tratamentului (vezi pct. 5.2 *Proprietati farmacocinetice*). Acest aspect trebuie avut in vedere atunci cand se considera efectul inhibitor al itraconazolului asupra medicamentelor administrate concomitent.

Exemple:

*Medicamente care nu trebuie utilizate in timpul tratamentului cu itraconazol:* terfenadina, astemizol, mizolastin, cisaprida, triazolam, midazolam, dofetilid, chinidina, pimozida, inhibitorii reductazei HMG-CoA metabolizati de catre CYP3A4 cum sunt simvastatina si lovastatina.

Blocantele canalelor de calciu pot prezenta efecte inotrop negative care se pot adauga la cele ale itraconazolului; itraconazolul poate sa inhibe metabolizarea blocantelor canalelor de calciu. De aceea, este necesara prudenta in administrarea itraconazolului concomitent cu blocante ale canalelor de calciu.

*Medicamente ale caror concentratii plasmatiche, efecte sau reactii adverse trebuie monitorizate. Daca este necesar, in cazul administrarii concomitente cu itraconazol doza lor trebuie redusa:*

anticoagulante orale;

inhibitorii proteazei HIV cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir;

anumite medicamente antineoplazice cum sunt alcaloizii vinca, busulfan, docetaxel si trimetrexat;

blocante ale canalelor de calciu metabolizate de catre CYP3A4 cum sunt dihidropiridina si verapamilul;

anumite medicamente imunosupresoare: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (cunoscuta si ca sirolimus).

altele: digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam administrat i.v., rifabutina, metilprednisolona, ebastina, reboxetina, halofantrina, chinidina, tolterodina, lercanidipina, lumefantrina, artemeter, hidrochinidina, anticonvulsivante inductoare enzimaticice (carbamazepina, fenobarbital, primidona), sildenafil, didanozina, buprenorfina, medicamentele care scad pH-ul gastric.

Nu au fost observate interactiuni cu AZT (zidovudina) si fluvastatina.

Nu s-au evidentiat efecte induse de itraconazol asupra metabolizarii etinilestradiolului sau noretisteronei.

Studiile *in vitro* au aidentiat ca nu exista interactiuni in ceea ce priveste legarea de proteinele plasmatiche intre itraconazol si imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacin, tolbutamida si sulfametazina.

#### 4.6 Sarcina și alăptarea

Administrat în doze mari la femelele gestante de sobolan și soarece, itraconazolul a crescut incidența malformațiilor fetale și a produs reacții adverse asupra embrionului. Nu sunt disponibile studii clinice cu itraconazol la femeile gravide. Prin urmare, itraconazolul poate fi administrat numai în cazurile de micoze sistemice potențial letale și când în aceste cazuri beneficiile terapeutice materne depășesc riscurile potențiale asupra fătului. Administrarea itraconazolului trebuie evitată în special în primul trimestru de sarcină.

O cantitate foarte mică de itraconazol se excreta în laptele matern. De aceea, pentru tratamentul cu itraconazol trebuie evaluat raportul beneficiu potențial matern/risc potențial pentru sugar. În cazul în care există suspiciuni, pacienta nu trebuie să alăpteze. Dacă sugarul este tratat cu cisaprida, administrarea de itraconazol la mama este contraindicată.

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

Nu s-au evidențiat efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar ITRACONAZOL ARENA 100 mg poate determina amețeli. De aceea, se recomandă prudența în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în asociere cu utilizarea itraconazolului au fost cele de origine gastro-intestinală, precum: dispepsie, greață, varsături, dureri abdominale, diaree și constipație. Alte reacții adverse raportate includ: cefalee, creșteri reversibile ale valorilor enzimelor hepatice, hepatită, tulburări menstruale, amețeli și reacții alergice (cum sunt prurit, erupții cutanate, urticarie și edem angioneurotic), neuropatie periferică, sindrom Stevens-Johnson, alopecie, hipokaliemie, edeme, insuficiența cardiacă congestivă și edem pulmonar.

Cazuri de hepatotoxicitate severă, incluzând unele cazuri de afectare hepatică acută letală, au apărut la utilizarea itraconazolului.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antiinfecțioase de uz sistemic; antimicotice sistemice; triazol - derivați.  
Cod ATC: J02AC02

Itraconazolul face parte dintr-o nouă clasă de antifungice – derivați de triazol – care împiedică sinteza ergosterolului în celulele fungice, conducând în final la un efect antimicotic în cazul infecțiilor cu specii de:

dermatofiti (*Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*).

levuri (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp, *Candida* spp, incluzând *C. albicans*, *C. glabrata* și *C. Krusei*), *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp, *Cladosporium* spp, *Blastomices dermatitidis* și diverse alte levuri sau fungi.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Biodisponibilitatea orală a itraconazolului este maximă când este administrat imediat după o masă principală.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 3 – 4 ore de la administrarea unei doze orale.

Eliminarea din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal de 1 până la 1,5 zile. În timpul administrării de lungă durată, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 1 – 2 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice de echilibru ale itraconazolului la 3 – 4 ore de la administrare sunt 0,4 µg/ml (100 mg o dată pe zi), 1,1 µg/ml (200 mg o dată pe zi) și 2,0 µg/ml (200 mg de două ori pe zi).

Legarea de proteinele plasmatice a itraconazolului este de 99,8%.

Itraconazol este distribuit extensiv în țesuturile susceptibile la invazie fungică. Concentrațiile din plămâni, rinichi, ficat, oase, stomac, splină și mușchi sunt de două până la trei ori mai mari decât cele corespunzătoare concentrației plasmatice. Concentrația de itraconazol în sângele total este de 60% față de cea plasmatică.

Acumularea în țesuturile keratinice, în special în piele, este de până la 4 ori mai mare decât în plasma, iar eliminarea itraconazolului este legată de regenerarea epidermei.

În timp ce concentrațiile plasmatice devin nedetectabile în 7 zile de la încetarea tratamentului, nivelele terapeutice în piele persista 2 – 4 săptămâni după întreruperea unui tratament cu durată de 4 săptămâni.

Concentrația de itraconazol din keratina unghiilor este detectată după o săptămână de la începerea tratamentului și persista 6 luni după încetarea tratamentului cu durată de 3 luni.

Itraconazol este de asemenea prezent în sebum și într-o proporție mai mică, în sudoare.

Concentrația terapeutică din țesutul vaginal se menține încă 2 zile după un tratament cu durată de 3 zile cu doze de 200 mg itraconazol pe zi și timp de încă 3 zile după întreruperea unui tratament de o zi cu 200 mg de două ori pe zi.

Itraconazolul este metabolizat în proporție mare la nivelul ficatului într-un număr mare de metaboliti, dintre aceștia, hidroxil - itraconazolul având *in vitro* o activitate comparabilă cu itraconazolul netransformat. Nivelele antifungice ale itraconazol măsurate prin bioteste sunt de trei ori mai mari decât cele măsurate prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Eliminarea itraconazol pe cale biliară variază între 3 -18 % din doză. Excreția renală a acestuia este mai mică decât 0,03% din doză. Aproximativ 35% din doză este excretată sub formă de metaboliți în urină, în decurs de o săptămână.

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

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sfere de zahăr, hipromeloză, copolimer butilat-metacrilat bazic (Eudragit E 100), dioxid de titan (E 171), galben de chinolină (E 104), Sunset Yellow FCF (E 110), Brilliant Blue FCF (E133), Ponceau 4R (E124), gelatină, parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 5 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fara cerinte speciale.

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

S.C. ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu Nr. 31, Sector 2, București, România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

33/2007/01

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

Autorizare, Martie 2007

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie, 2013