

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Micogal 100 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține itraconazol 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 202,04 mg, galben amurg FCF (E 110), Ponceau 4R (E 124), parahidroxibenzoat de metil (E 218), parahidroxibenzoat de propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase cu cap 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

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

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

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

<b>Indicație ginecologică</b>		
<b>Indicație</b>	<b>Doză</b>	<b>Durata tratamentului</b>
Candidoză vulvovaginală	200 mg de două ori pe zi	1 zi

<b>Indicații dermatologice / mucoase</b>		
<b>Indicație</b>	<b>Doză</b>	<b>Durata tratamentului</b>
Dermatomicoză	100 mg o dată pe zi	15 zile
Regiuni foarte cheratinizate precum cea plantară în tinea pedis și cea palmară în tinea manuum	100 mg o dată pe zi	30 zile
Pitiriazis versicolor	200 mg o dată pe zi	7 zile
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg o dată pe zi sau 200 mg	15 zile sau 7 zile
Candidoză orofaringiană	100 mg o dată pe zi	15 zile
La unii pacienți imunocompromiși (de exemplu, pacienți cu neutropenie, SIDA sau pacienți cu transplant de organ), poate fi scăzută biodisponibilitatea itraconazolului din Micogal capsule. De aceea, poate fi necesară dublarea dozei.		
Onicomicoză (unghiile de la picioare cu sau fără afectarea unghiilor de la mâini)	200 mg o dată pe zi	3 luni

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

### **Infecții fungice sistemice**

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

<b>Indicații</b>	<b>Doză<sup>1</sup></b>	<b>Observații</b>
Aspergiloză	200 mg o dată pe zi	Creșterea dozei la 200 mg de două ori pe zi în cazul bolilor invazive sau diseminate
Candidoză	100-200 mg o dată pe zi	Creșterea dozei la 200 mg de două ori pe zi în cazul bolilor invazive sau diseminate
Criptococoză non-meningeală	200 mg o dată pe zi	
Meningită criptococică	200 mg de două ori pe zi	Vezi pct. 4.4.

Histoplasmoză	200 mg o dată pe zi - 200 mg de două ori pe zi	
Întreținere în SIDA	200 mg o dată pe zi	A se vedea nota de mai jos privind afectarea absorbției
Profilaxia în neutropenie	200 mg o dată pe zi	A se vedea nota de mai jos privind afectarea absorbției

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

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

#### Administrarea la copii și adolescenți

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

Profilaxia infecțiilor fungice: nu există date referitoare la copii cu neutropenie. Date limitate de toxicitate sunt disponibile doar la doze mai mici de 5mg/kgc pe zi, administrate în 2 prize (vezi pct. 4.8).

#### Administrarea la vârstnici

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

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea itraconazol administrat oral la pacienții cu disfuncție renală. Biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi mai mică la pacienții cu insuficiență renală; poate fi luată în considerare o ajustare a dozei. Vezi pct. 4.4.

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea itraconazol administrat oral la pacienții cu disfuncție hepatică. Itraconazolul este metabolizat predominant în ficat. Timpul de înjumătățire terminal al itraconazolului la pacienții cirofici este oarecum prelungit. Biodisponibilitatea orală la acești pacienți este oarecum scăzută. Trebuie administrat cu precauție la administrarea la această populație de pacienți. Poate fi luată în considerare o ajustare a dozei (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2, Proprietăți farmacocinetice, Populații speciale, Insuficiență hepatică).

### **4.3 Contraindicații**

- Micogal capsule este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate dovedită la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Este contraindicată administrarea concomitentă a substanțelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 cu Micogal capsule. Creșterea concentrațiilor plasmatică a acestor medicamente, determinată de coadministrarea cu itraconazol, poate crește sau prelungi atât efectul terapeutic cât și pe cel advers până la un nivel la care se pot produce situații potențial severe. De exemplu, creșterea concentrațiilor plasmatică ale unor medicamente poate prelungi intervalul QT și produce tahiaritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor, o aritmie fatală potențială. Exemplele specifice sunt enumerate la pct. 4.5.
- Micogal capsule nu trebuie administrat pacienților care prezintă simptome ale disfuncției ventriculare, precum insuficiență cardiacă congestivă (ICC) sau istoric de ICC cu excepția tratamentului unor infecții cu potențial letal sau al altor infecții grave (vezi pct. 4.4).
- Micogal capsule nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazurilor cu potențial letal (vezi pct. 4.6). Femeile aflate în perioada fertilă și care urmează tratament cu Micogal trebuie

să utilizeze metode contraceptive. Contracepția eficientă trebuie continuată până la primul ciclu menstrual ulterior încheierii tratamentului cu Micogal.

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

##### **Efecte cardiace**

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

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

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

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

##### **Potențial de interacțiune**

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

##### **Hipersensibilitatea încrucișată**

Nu există informații privind hipersensibilitatea încrucișată între itraconazol și alți agenți antifungici derivați de azol. Se recomandă prudență la prescrierea Micogal la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli.

##### **Neuropatia**

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

##### **Hipoacuzie**

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

##### **Rezistența încrucișată**

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

### **Interșanjabilitatea**

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

### **Efecte hepatice**

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

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

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

### **Aciditate gastrică scăzută**

Absorbția itraconazolului din Micogal capsule este diminuată atunci când aciditatea gastrică este redusă. La pacienții cu aciditate gastrică redusă, fie datorită bolii (de exemplu pacienți cu aclorhidrie) fie datorită medicamentelor administrate concomitent (pacienți care iau medicamente ce reduc aciditatea gastrică), se recomandă administrarea Micogal capsule cu o băutură acidă (precum Cola nedietetică). Activitatea antifungică trebuie monitorizată și doza de itraconazol crescută în funcție de necesități.

### **Copii și adolescenți**

Datele clinice privind administrarea itraconazolului la copii și adolescenți sunt limitate. Micogal capsule nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu excepția cazurilor în care beneficiul terapeutic depășește riscurile posibile.

### **Vârstnici**

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

### **Insuficiență renală**

Sunt disponibile date limitate privind administrarea orală a itraconazol la pacienții cu insuficiență renală. Este necesară prudență la administrarea medicamentului la această grupă de pacienți. Biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi mai redusă la pacienții cu insuficiență renală. Poate fi luată în considerare o ajustare a dozei.

### **Pacienți cu imunitate scăzută**

În cazul unor pacienți cu imunitate scăzută (de exemplu, pacienți cu neutropenie, cu SIDA sau cu transplant de organe), biodisponibilitatea orală a itraconazolului poate fi scăzută.

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

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

### **Pacienți cu SIDA**

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

Micogal conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Micogal conține galben amurg FCF (E 110) și Ponceau 4R (E 124). Pot provoca reacții alergice. Micogal conține parahidroxibenzoat de metil (E 218) și parahidroxibenzoat de propil (E 216). Pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

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

Itraconazol este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4. Alte substanțe care fie au aceeași cale metabolică, fie modifică activitatea CYP3A4 pot influența farmacocinetica itraconazolului. În mod similar, itraconazol poate modifica farmacocinetica altor substanțe care au aceeași cale metabolică. Itraconazol este un inhibitor potent al CYP3A4 și un inhibitor al glicoproteinei P. Atunci când se utilizează medicație concomitentă, se recomandă consultarea informațiilor referitoare la prescriere, calea de administrare și necesitatea ajustării eventuale a dozelor.

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

Medicamentele care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, medicamentele care neutralizează aciditatea gastrică precum hidroxidul de aluminiu sau suprimă secreția acidă, precum antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> și inhibitorii pompei de protoni) deteriorează absorbția itraconazolului din itraconazol capsule.

Se recomandă administrarea itraconazolului cu o băutură acidă (precum o cola nedietetică) atunci când acesta se administrează cu medicamente care reduc aciditatea gastrică.

Se recomandă ca medicamentele care neutralizează aciditatea (de exemplu, hidroxidul de aluminiu) să se administreze cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după administrarea Micogal capsule.

În cazul administrării concomitente, se recomandă monitorizarea activității antifungice și creșterea dozei de itraconazol, după necesități.

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

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

- Medicamente anticonvulsivante: carbamazepina (vezi de asemenea și pct. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi crescută de itraconazol), fenobarbital, fenitoin.
- Medicamente antivirale: efavirenz, nevirapină.

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

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

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

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

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

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

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

Medicamentele cu care interacționează se clasifică după cum urmează:

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

prelungite sau efectelor secundare ale interacțiunii medicamentelor, iar doza se reduce în funcție de necesități. Când este necesar, se recomandă măsurarea concentrațiilor plasmatice.

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

<b>Clasa de medicamente</b>	<b>Contraindicate</b>	<b>Nerecomandate</b>	<b>Utilizare cu precauție</b>
Alfa blocante		tamsulosin	
Analgezice	levacetilmetadol (levometadil) metadonă	fentanil	alfentanil buprenorfină (administrată i.v. și sublingual) oxicodonă
Antiaritmice	disopiramidă dofetilidă dronedaronă chinidină		digoxină
Antibacteriene		rifabutină <sup>a</sup>	
Medicamente anticoagulante și antitrombocitare		rivaroxaban	cumarină cilostazol dabigatran
Anticonvulsivante		carbamazepină <sup>a</sup>	
Antidiabetice			repaglinidă saxagliptină
Antihelmintice și antiprotozoare	halofantrină		praziquantel
Antihistaminice	astemizol mizolastin terfenadină		ebastină
Medicamente antimigrenoase	alcaloizi de ergotamină, precum dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)		
Antineoplazice	irinotecan	dasatinib nilotinib trabectedin	bortezomib busulfan docetaxel erlotinib ixabepilonă lapatinib trimetrexat alcaloizi de vincamină
Antipsihotice, anxiolitice și hipnotice	lurasidonă midazolam administrat oral pimozidă sertindol triazolam		alprazolam aripiprazol brotizolam buspironă haloperidol midazolam administrat i.v. perospironă quetiapină



			ramelteon risperidonă
Medicamente antivirale			maraviroc indinavir <sup>b</sup> ritonavir <sup>b</sup> saquinavir
Beta blocante			nadolol
Blocante ale canalelor de calciu	bepiril felodipină lercanidipină nisoldipină		alte dihidropiridine inclusiv verapamil
Medicamente cardiovasculare, diverse	ivabradină ranolazină	aliskiren	
Diuretice	eplerenonă		
Medicamente gastrointestinale	cisapridă		aprepitant domperidonă
Imunosupresoare		everolimus	budesonidă ciclesonidă ciclosporină dexametazonă fluticazonă metilprednisolon rapamicină (de asemenea cunoscută ca sirolimus) tacrolimus temsirolimus
Antihiperlipemiant	lovastatină simvastatină		atorvastatină
Medicamente pentru tractul respirator		salmeterol	
SSRI, antidepressive triciclice și înrudite			reboxetină
Medicamente urologice		vardeafil	fesoterodină imidafenacin sildenafil solifenacin tadalafil tolterodină
Altele	colchicină, la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică	colchicină	alitretinoin (formulare orală) cinacalcet mozavaptan tolvaptan

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

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

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

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

## Copii și adolescenți

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

### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

#### *Sarcina*

Micogal capsule nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât în cazurile potențial letale când beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscurile potențiale asupra fătului (Vezi pct. 4.3).

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

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

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

#### *Femeile aflate în perioada fertilă*

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

#### *Alăptarea*

O cantitate foarte mică de itraconazol este excretată în laptele uman. Ca urmare, trebuie evaluate beneficiile preconizate ale terapiei cu Micogal comparativ cu riscul potențial în alăptare. În cazul în care există suspiciuni, pacienta nu trebuie să alăpteze.

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

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

### 4.8 Reacții adverse

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

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

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la medicament pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în funcție de incidență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În tabel sunt de asemenea incluse reacțiile adverse la medicament din raportările spontane din timpul supravegherii globale după punerea pe piață care întrunesc criteriile de frecvență. Spre deosebire de

studiile clinice, în cazul raportărilor spontane nu se poate stabili o frecvență exactă. Așadar, frecvența acestor raportări este clasificată ca fiind necunoscută.

<b>Clasificare pe aparate și sisteme</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
Infecții și infestări		Sinuzită, rinită, infecții ale tractului respirator superior	
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate*	Boala serului, edem angioneurotic, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție			Hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Hipoestezie, parestezii, disgeuzie
Tulburări oculare			Diplopie, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare			Pierdere tranzitorie sau permanentă a auzului*, tinitus
Tulburări cardiace			Insuficiență cardiacă congestivă*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, greață	Vărsături, diaree, constipație, dispepsie, flatulență	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare		Anomalii ale funcției hepatice	Toxicitate hepatică (inclusiv hepatită acută fulminantă letală*), hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, rash, prurit	Necroliză epidermică toxică, sd. Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă acută generalizată, eritem multiform, dermatită exfoliativă, vasculită leucocitoclastică, alopecie, fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare			Polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Tulburări menstruale	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem
Investigații diagnostice			Creșterea creatinfosfokinazei serice

\*vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9 Supradozaj

Semne și simptome

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

Tratament

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

Itraconazolul nu poate fi îndepărtat prin hemodializă.

Nu există antidot specific.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Studii *in vitro* au demonstrat că itraconazol împiedică sinteza ergosterolului în celulele fungice. Ergosterolul este o componentă vitală a membranei celulare a fungilor. Afectarea acestei sinteze determină în final efectul antifungic.

Pentru itraconazol, valorile critice au fost stabilite numai pentru *Candida spp.* după cum urmează:

Specii sensibile  $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$

Specii cu sensibilitate dependentă de doză  $0,25\text{-}0,5 \mu\text{g/ml}$

Specii rezistente  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$

Studiile *in vitro* demonstrează că itraconazolul inhibă creșterea unui spectru larg de fungi patogeni pentru om, în general, la concentrații  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Acestea includ: dermatofiți (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), levuri (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*, *Candida spp.*, inclusiv *C. albicans*, *C. glabrata* și *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria biydii*, *Penicillium marneffeii* și diverse alte levuri sau fungi.

*C. krusei*, *C. glabrata* și *C. tropicalis* sunt în general cel mai puțin sensibile din specia *Candida*, cu unele izolate care demonstrează *in vitro* rezistență la itraconazol.

Principalele tipuri de fungi care nu sunt inhibitate de itraconazol sunt *Zygomycetes* (de exemplu: *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* și *Scopulariopsis spp.*

Rezistența la azoli se dezvoltă lent și adesea este rezultatul unor mutații genetice. Mecanismele care au fost descrise sunt supraexpresia ERG<sub>11</sub>, care codifică enzima țintă 14  $\alpha$ -demetilază, mutațiile punctiforme la nivelul ERG<sub>11</sub> care determină afinitate scăzută și/sau supraexpresia transportorului, determinând eflux crescut.

Rezistența încrucișată între substanțe aparținând aceleiași clase de azoli a fost observată la *Candida spp.*, totuși, rezistența la unul dintre membrii clasei nu conferă rezistență la toată clasa.

Au fost raportate tulpini rezistente de *Aspergillus fumigatus*.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Caracteristici farmacocinetice generale*

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

### *Absorbția*

În urma administrării orale, itraconazolul este absorbit rapid. Concentrațiile plasmatice maxime ale medicamentului nemodificat sunt atinse după 2 – 5 ore de la administrarea unei doze orale. Biodisponibilitatea absolută observată a itraconazolului este de aproximativ 55%. Biodisponibilitatea orală este maximă atunci când capsulele sunt administrate imediat după o masă principală.

Absorbția itraconazol capsule este redusă la subiecții cu aciditate gastrică diminuată, precum subiecții care iau medicamente cunoscute ca exercitând un efect supresor asupra secreției gastrice acide (de exemplu antagoniști ai receptorilor  $H_2$ , inhibitori ai pompei de protoni) sau subiecții cu aclorhidrie determinată de anumite afecțiuni (vezi Atenționări și precauții, precum și Interacțiuni). Absorbția itraconazolului în condiții de repaus alimentar la acești subiecți este crescută atunci când itraconazol capsule este administrat cu o băutură acidă (precum cola nedietetică). Când itraconazol capsule a fost administrat în doză unică de 200 mg în condiții de repaus alimentar cu cola nedietetică după tratamentul cu ranitidină, un antagonist al receptorului  $H_2$ , absorbția itraconazol a fost comparabilă cu aceea observată în situația administrării itraconazol în monoterapie (vezi Interacțiuni).

### *Distribuția*

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

### *Metabolizarea*

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

### *Excreția*

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

#### *Linearitate/non-linearitate*

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

#### *Populații speciale*

Insuficiența hepatică:

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

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea pe termen lung a itraconazolului la pacienții cu ciroză. (Vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Insuficiența renală:

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei*

Sfere de zahăr

Hipromeloză

Copolimer butilat-metacrilat bazic (Eudragit E 100)

#### *Capsula*

Dioxid de titan (E 171)

Galben de chinolină (E 104)

Galben amurg FCF (E 110)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Ponceau 4R (E 124)

Gelatină

Parahidroxibenzoat de metil (E 218)

Parahidroxibenzoat de propil (E 216)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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 un blister din PVC/Al a 15 capsule.

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor nr.1A, Otopeni  
Jud. Ilfov, România

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

7080/2014/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.