

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИЗОРАЛ 200 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg кетоконазол (*ketconazole*).

За пълния списък на помощните вещества вж точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове и разделени през средата с надпис "JANSSEN" от едната страна и "K/200" от обратната.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Поради съществуващия риск от сериозна хепатотоксичност и имайки предвид наличието на друга ефективна антимикотична терапия, НИЗОРАЛ таблетки трябва да се използват само, когато потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

Индикациите са:

Инфекции на кожата, косата и лигавиците, причинени от дерматофити и/или дрожди, които не могат да се лекуват локално, поради локализацията и обхвата на лезиите, или при дълбоки инфекции на кожата.

- дерматофитози;
- разноцветен лишей;
- фоликулит, причинен от питироспорум;
- кожна кандидоза;
- хронична слезесто-кожна кандидоза;
- орофаренгиална и езофагеална кандидоза;
- хронична, рецидивираща вагинална кандидоза;

#### Системни гъбични инфекции

Кетоконазолът не прониква добре в централната нервна система. Следователно гъбичните менингити не трябва да се лекуват с перорален кетоконазол.

- Паракокцидиомикози;
- Хистоплазмози;
- Кокцидиомикози;
- Бластомикози.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

НИЗОРАЛ трябва да се приема по време на хранене с цел максимална резорбция.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРС. ЗАДА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № 20010018	
Разрешение № 9087	16.03.2010
Одобрение № .....	

- Инфекции на кожата, косата и лигавиците, причинени от дерматофити и/или дрожди, и системни инфекции, които не могат да се лекуват локално, поради локализацията и обхвата на лезиите, или при дълбоки инфекции на кожата.

### *Възрастни*

Една таблетка (= 200 mg) веднъж дневно. При липса на очаквания резултат с тази дозировка, тя трябва да се увеличи на две таблетки (= 400 mg) веднъж дневно.

- Възрастни с вагинални кандидомикози: две таблетки (= 400 mg) веднъж дневно.

### *Деца*

- Деца с тегло от 15 до 30 кг: половин таблетка (= 100 mg) веднъж дневно
- Деца с тегло над 30 кг: както при възрастни.

*Обичайната продължителност на лечението е както следва:*

- Вагинални кандидомикози: 5 последователни дни;
- Кожни микози, причинени от дерматофити: припл. 4 седмици;
- Разноцветен лишей: 10 дни;
- Орални и кожни микози, причинени от кандида: 2-3 седмици;
- Инфекции на косата: 1-2 месеца;
- Параксидиоидомикоза, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза: обичайната продължителност на лечението е 6 месеца.

При всички показания, лечението трябва да продължи без прекъсване, докато клиничните показатели или лабораторните тестове покажат, че гъбичната инфекция е излекувана. Недостатъчната продължителност на лечението може да доведе до повторно възникване на инфекцията. Въпреки това, при признаци и симптоми предполагащи хепатит, като анорексия, гадене, повръщане, умора, жълтеница, стомашни болки или тъмна урина, лечението трябва да бъде спряно незабавно и се направят чернодробни изследвания.

Употреба при специални групи пациенти: Чернодробни увреждания (*вж. точка 4.3. Противопоказания*)

### **4.3. Противопоказания**

НИЗОРАЛ таблетки е противопоказан в следните случаи:

- При пациенти с известна свръхчувствителност към кетоконазол или към някое от помощните вещества;
- При пациенти с остро или хронично чернодробно заболяване;
- Едновременна употреба на НИЗОРАЛ таблетки със субстрати на CYP3A4 като, астемизол, бепридил, цизаприд, дизопирамид, дофетилид, халофантрин, левацетилметадол, (левометадил), мизоластин, хинидин, пимозид, сертинтол или терфенадин, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези продукти може да доведе до удължаване на QT-интервала и рядко до поява на torsades de pointes.
- Едновременна употреба с домперидон, тъй като тази комбинация може да доведе до удължаване на QT-интервала;
- Едновременна употреба с триазолам и перорален мидазолам;
- Едновременна употреба с CYP3A4 метаболизираните HMG-CoA редуктазни инхибитори, като симвастатин и ловастатин;
- Едновременна употреба с ергоалкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин (ергоовин), ерготамин и метилергометрин (метилергоовин);
- Едновременна употреба с низолдинин;

- Едновременна употреба с еплеренон;
- Едновременна употреба с принотекан;
- Едновременна употреба с еверолимус.

Вж. също точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради съществуващия риск от сериозна хепатотоксичност и имайки предвид наличието на друга ефективна антимикотична терапия, НИЗОРАЛ таблетки трябва да се използват само, когато потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

За да се изключи остро или хронично чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това редовно да се проследява по време на лечението при начални признаци или симптоми на възможна хепатотоксичност.

##### *Чернодробна токсичност*

При перорална употреба на кетоназол се съобщава за много редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително случаи с летален изход, както и такива, които са изисквали чернодробна трансплантация (вж. точка 4.8. "Нежелани лекарствени реакции"). Някои пациенти не са имали обичайните рискови фактори за чернодробно заболяване. Съобщените случаи са били наблюдавани през първия месец от лечението, включително някои през първата седмица.

*Кумулативната лечебна доза е рисков фактор за сериозна хепатотоксичност.*

Чернодробната функция трябва да се проследява при всички пациенти, получаващи терапия с НИЗОРАЛ таблетки (вж. Мониторирание на чернодробната функция).

От пациентите трябва да се изисква незабавно да съобщават на техния лекар симптоми, предполагащи хепатит, каквито са анорексия, гадене, повръщане, умора, жълтеница, коремна болка или тъмна урина. При такива пациенти лечението трябва да се преустанови незабавно и да се назначи изследване на чернодробната им функция.

##### *Мониторирание на чернодробната функция*

При всички пациенти, получаващи лечение с НИЗОРАЛ таблетки трябва да се мониторира чернодробната функция. За да се изключи остро или хронично чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това редовно да се проследява по време на лечението при начални признаци или симптоми на възможна хепатотоксичност. Когато чернодробните тестове покажат чернодробно увреждане, лечението трябва да бъде незабавно преустановено.

При пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими или такива, при които има показания за чернодробна токсичност от други лекарства лечението не трябва да се започва, освен ако очакваната полза не надвишава риска от чернодробно увреждане. В такива случаи е необходимо стриктно да се мониторира нивата на чернодробните ензими.

##### *Мониторирание на адреналната функция*

При доброволци приемащи дневна доза от 400 mg или по-висока, кетоназола редуцира кортизоловия отговор при АСТН стимулация. Ето защо, адреналната функция трябва да се мониторира при пациенти с адренална недостатъчност или с гранична адренална функция, например при пациенти подложени на продължителен стрес (големи хирургични операции, интензивно лечение и др.), и при пациенти на продължителна терапия, проявяващи признаци и симптоми предполагащи адренална недостатъчност.

### *Употреба при деца*

Няма достатъчно данни за употребата на НИЗОРАЛ таблетки при деца под 15 kg. Затова не се препоръчва приложението на НИЗОРАЛ таблетки при малки деца.

### *Намалена стомашна киселинност*

Резорбцията на НИЗОРАЛ се намалява в случаите на намалена стомашна киселинност.

Пациентите, получаващи едновременно и медикаменти, неутрализиращи киселините (напр. алуминиев хидрооксид), трябва да приемат тези агенти поне два часа след приема на НИЗОРАЛ. При пациенти с ахлорхидрия, каквито са някои пациенти със СПИН или такива, приемащи супресори на киселинната секреция (например H<sub>2</sub>-блокери, инхибитори на протонната помпа) е препоръчително НИЗОРАЛ да се дава с Кока-кола.

### *Потенциал за лекарствени взаимодействия*

НИЗОРАЛ има потенциал да влиза в клинично значими взаимодействия с други лекарства (вж. точка 4.5 *Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие*).

## **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### *Лекарства, повлияващи абсорбцията на кетоконазол:*

Лекарствата, които понижават стомашната киселинност, нарушават абсорбцията на кетоконазол (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### *Лекарства, повлияващи метаболизма на кетоконазол:*

Кетоконазол се метаболизира главно чрез цитохром CYP3A4.

Лекарства ензимни индуктори като рифампицин, рифабутин, карбамазепини, изониазид, невирапин и фенитоин намаляват значимо бионаличността на кетоконазол. Комбинацията на кетоконазол с мощни ензимни индуктори не се препоръчва.

Ритонавир увеличава бионаличността на кетоконазол. Следователно когато се прилага едновременно е необходимо намаляване дозата на кетоконазол.

### *Влияние на кетоконазол върху метаболизма на други лекарства:*

Кетоконазол може да инхибира метаболизма на лекарства, метаболизиращи се чрез някои чернодробни P450 ензими, по специално от групата на CYP 3A. Това може да доведе до увеличаване и/или удължаване на техните ефекти, включително и на нежеланите им реакции.

Такива са следните примери:

*Лекарства, противопоказани за едновременна употреба с НИЗОРАЛ таблетки (вж. точка 4.3. "Противопоказания"):*

- Едновременна употреба на НИЗОРАЛ таблетки със субстрати на CYP3A4 като, астемизол, бепридил, цизаприд, дизопирамид, дофетилд, халофантрин, левацетилметадол, (левометадил), мизоластин, хинидин, пимозид, сертинтол или терфенадин, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези продукти може да доведе до удължаване на QT- интервала и рядко до поява на torsades de pointes.
- Едновременна употреба с домперидон, тъй като тази комбинация може да доведе до удължаване на QT- интервала;
- Противопоказана е едновременна употреба с триазолам и перорален мидазолам;
- Противопоказана е едновременна употреба с CYP3A4 метаболизираните HMG-CoA редуктазни инхибитори, като симвастатин и ловастатин;
- Противопоказана е едновременна употреба с ергоалкалоиди, като дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин);
- Противопоказана е едновременна употреба с низолдинин;
- Противопоказана е едновременна употреба с есперенон;
- Противопоказана е едновременна употреба с иринотекан;

- Противопоказана е едновременна употреба с еверолimus.

*Лекарства, които трябва с внимание да се комбинират с перорален кетоконазол и чийто плазмени концентрации, ефекти или нежелани реакции трябва да бъдат наблюдавани. Техните дозировки трябва да бъдат редуцирани при едновременното им приложение с кетоконазол, ако се налага. Това се налага при едновременно приложение.*

*Такива са следните примери:*

- Перорални антикоагуланти;
- HIV протеазни инхибитори като индинавир, саквинавир;
- Някои противотуморни средства като винка алкалоиди, бусульфам, доцетаксел, ерлотиниб и иманитиб;
- Метаболизирани от CYP3A4 метаболизиращи блокери на калциевите канали като дихидропиридинови и евентуално верапамил;
- Някои имunosупресивни средства: циклоспорин, такролим, рапамипин = сиролим;
- Някои метаболизиращи се от CYP3A4 редуктазни инхибитори HMG-CoA като аторвастатин;
- Някои глюкокортикостероиди като будезонид, флутиказон, дексаметазон и метилпреднизолон;
- Дигоксин (чрез инхибиране на P-гликопротеина);
- Други: алфентанил, алпразолам, бротизолам, буспирон, карбамазепин, ципостазол, ебастин, елетриптан, фентанил, интравенозен мидазолам, кветиапин, ребоксетин, репаглинид, рифабутин, силденафил, солифенацин, толтеродин, триметрексам.

Съобщени са редки случаи на дисулфирам подобни реакции към алкохол, характеризирани се със зачервяване, обрив, периферен оток, гадене и главоболие. Всички симптоми отзвучават напълно до няколко часа.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Информацията за употреба на НИЗОРАЛ таблетки по време на бременност е недостатъчна. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Ето защо, НИЗОРАЛ таблетки не трябва да се използват по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката оправдава възможния риск за плода.

##### *Кърмене*

Тъй като НИЗОРАЛ се отделя в човешкото мляко, майките, подложени на лечение с него, не трябва да кърмят.

Преди да се започне лечение с кетоконазол трябва да се изключи бременност.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не е приложимо.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### *Клинични проучвания*

При едно мултинационално, многоцентрово, открито проучване с пациенти с различни повърхностни и дълбоки микози, лекувани с кетоконазол, като нежелани реакции били съобщени 149 (11%) от 1361 случая. Нежеланите реакции били обобщени независимо от

причинно-следствената оценка на изследователя. Най-често съобщаваните нежелани реакции били от страна на гастро-интестиналния тракт, като гадене и повръщане. Нежеланите реакции, които са съобщени с честота от  $\geq 0.5\%$  са показани в Таблица 1.

**Таблица 1: Нежелани реакции с честота  $\geq 0.5\%$  по време на лечение с кетоконазол при 1361 пациента с различни повърхностни и дълбоки микози**

MedDRA-база данни на системно-органни класове	Повърхностни микози % N=1026	Дълбоки микози % N=335	Общо % N=1361
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Главоболие	0,7	0,9	0,7
Виене на свят	0,5	1,2	0,7
Сънливост	0,5	1,2	0,7
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Гадене/повръщане	1,8	6,9	3,0
Стомашни болки	1,2	1,2	1,2
Диария	0,7	0,6	0,7
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Сърбеж	0,8	3,3	1,4
Обрив	0,6	0,6	0,6

#### Постмаркетингов опит

На Таблица 2 са представени нежеланите реакции от употребата на НИЗОРАЛ таблетки, въз основа на спонтанни съобщения в постмаркетинговия процес. Разделени са по честота, съгласно следната установена практика: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), не чести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $\geq 1/10000$ ), включително изолирани съобщения.

Честотата представена по-долу отразява спонтанно съобщените случаи на нежелани реакции и не съответства на по-прецизните оценки, които могат да се получат от клинични и епидемиологични проучвания.

**Таблица 2. Постмаркетингови съобщения на нежелани реакции**

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Много редки* тромбоцитопения

#### Нарушения на имунната система

*Много редки* алергични състояния, включително изолирани случаи на анафилактичен шок, анафилактични и анафилактични реакции и ангионевротичен едем.

#### Нарушения на ендокринната система

*Много редки* адренална недостатъчност

#### Нарушения на нервната система

*Много редки* обратимо увеличение на вътречерепното налягане (напр. папиллоедем, подуване на фонтанелите при новородени) виене на свят, главоболие, парестезия

### **Нарушения на очите**

*Много редки* фотофобия

### **Стомашно-чревни нарушения**

*Много редки* гадене и повръщане, стомашна болка, диария, диспепсия

### **Хепато-билиарни нарушения**

*Много редки* сериозна хепатотоксичност, включително жълтеница, хепатит, потвърдена чрез биопсия чернодробна некроза, цирроза, чернодробна недостатъчност, включително случаи в резултат на които се стига до трансплантация и смърт (*вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*), аномални резултати от чернодробните тестове.

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Много редки* уртикария, сърбеж, обрив, алопеция, фоточувствителност.

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

*Много редки* еректилна дисфункция, гинекомастия, менструални смущения, при дози по-високи от препоръчителните терапевтични дози от 200 до 400 mg/ден азооспермия.

## **4.9. Предозиране**

Не е известен антидот на кетоконазола.

В случай на неволно предозиране трябва да бъдат предприети поддържащи мерки. През първия час след предозирането може да се извърши стомашна промивка. Ако се счита за необходимо, може да бъде приложен активен въглен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична класификация: антимикотик за системна употреба, имидазолови производни  
АТС код: J02AB02

Кетоконазол е синтетично имидазол-диоксоланово производно с фунгицидно или фунгистатично действие срещу дерматофити, дрожди (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), диморфни гъбички и еумицети. По-слабо се повлияват: *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, някои *Dematiaceae*, *Mucor spp.* и други фикомицети, с изключение на *Entomophthorales*.

Кетоконазол инхибира биосинтезата на ергостерол в гъбичките и изменя състава на други липидни компоненти в мембраната.

Данни от някои проведени клинични фармакокинетични/фармакодинамични проучвания и проучвания за лекарствени взаимодействия предполагат, че перорален прием на кетоконазол от 200 mg два пъти дневно, приеман в продължение на 3-7 дни може да доведе до леко удължаване на QTc интервала: средно максимално увеличение от около 6 до 12 милисекунди е наблюдавано при пикови плазмени нива, около 1-4 часа след прием на кетоконазол. Това леко увеличение на QTc интервала няма клинична значимост.

При терапевтична доза от 200 mg веднъж дневно, може да се наблюдава временно понижаване в плазмените концентрации на тестостерона. Концентрациите на тестостерона се нормализират в

рамките на 24 часа след прием на кетоконазол. При дългосрочна терапия със същата доза, концентрациите на тестостерона не се отличават значително от контролните.

При доброволци приемащи дневна доза от 400 mg или по-висока, кетоконазола редуцира кортизоловия отговор при АСТН стимулация (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция*

Кетоконазол е слабо двусовно вещество и поради това за разтварянето и абсорбирането му е необходима киселинност.

Средни пикови плазмени концентрации от приблизително 3,5 µg/ml се достигат в рамките на 1 до 2 часа след перорален прием на еднократна доза от 200 mg, приета с храна.

### *Разпределение*

*In vitro*, свързването с плазмените протеини е около 99%, предимно с фракцията на албумините. Кетоконазол се разпределя в почти всички тъкани на организма, но само незначителна част достига цереброспиналната течност.

### *Метаболизъм*

След резорбиране от стомашно-чревния тракт кетоконазол се превръща в няколко неактивни метаболита. Основните идентифицирани пътища на метаболизма са окисление и разпадане на имидазоловите и пиперазиновите пръстени, от чернодробните микросомални ензими. В допълнение се извършва и окислително О-деалкилиране и ароматно хидроксилиране. Не е известно кетоконазола да индуцира собствения си метаболизъм.

### *Елиминация*

Елиминирането от плазмата е бифазно с полуживот от 2 часа през първите 10 часа и от 8 часа впоследствие. Около 13% от дозата се екскретира в урината, от която 2 до 4% е непроменено лекарство. Основният път за екскреция е през жлъчката в чревния тракт.

### *Състояния при специални групи пациенти*

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност цялостната фармакокинетика на кетоконазол не се различава значително от здрави пациенти (виж точки 4.3. "Противопоказания" и 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

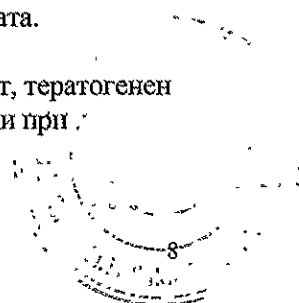
Кетоконазол е проучван в стандартни предклинични изпитвания за безопасност.

Хепатотоксични ефекти са наблюдавани при 12-месечно с повтарящи се дози проучване при кучета.

Наблюдавани са леки патологични промени в бъбреците, надбъбречните жлези и яйчниците при 18 месечно с повтарящи се дози проучване при плъхове. Също така е наблюдавано увеличаване на костната чупливост при женски плъхове. Така нареченото ниво на ненаблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse effect Level – NOAEL) и при двете проучвания е 10 mg/kg/ден.

В проучвания за репродуктивност при много високи, токсични за майката дози (80 mg/kg/ден и по-високи), кетоконазол намалява фертилитета при женски плъхове и предизвиква ембриотоксичност и тератогенен ефект (олигодактилия и синдикталния) при кученцата.

В доза 40 mg/kg при плъхове и зайци, кетоконазол не е проявявал ембриотоксичност, тератогенен ефект и ефект върху фертилитета. Не е наблюдавани тератогенни ефекти при мишки при тестовани дози до максимум 160 mg/kg.





Кетоконазол не е карциногенен или генотоксичен.

Електрофизиологични проучвания показват, че кетоконазол инхибира бързо активиращата компонента на забавения сърдечен калиев поток, удължавайки продължителността на акционния потенциал и може да удължи QTc интервала.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Царевично нишесте  
Лактоза монохидрат  
Поливидон  
Микрокристална целулоза  
Силициев диоксид, колондален безводен  
Магнезиев стеарат

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5. Данни за опаковката**

Блистери с 30 таблетки от 200 mg.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

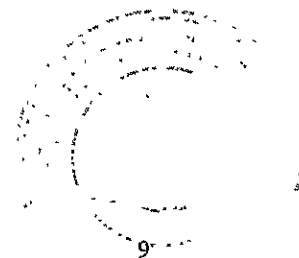
Няма специални изисквания.  
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
1000 Ljubljana  
Словения

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20010018



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

Дата на първо разрешение: 2 октомври 1992г.

Дата на последно подновяване: 28 април 2006г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2010

