

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



NIZORAL® Tablets
Низорал® Таблети

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-32898/28.04.06	
694/11.07.06	

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ

NIZORAL® Tablets

Низорал® Таблети

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 мг кетоконазол.

За помощни вещества вж раздел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА 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 ОСОБЕНОСТИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

- Инфекции на кожата, косата и ноктите, причинени от дерматофити и/или дрожди (дерматофитоза, онихомикоза, периониксис причинен от кандида, разноцветен лишей, петириазис на главата, фоликулит, причинен от питиропорум, хронична слизесто-кожна кандидомикоза), в случай, че тези инфекции не могат да се третират локално поради мястото и размера на поражението, както и поради дълбокото засягане на кожата, или в случай, че те не се повлияват от локална терапия;
- Дрождни инфекции на стомашно-чревния тракт;
- Хронични, рецидивирани вагинални кандидомикози в случаите, когато тези инфекции не се повлияват от локална терапия;
- Системни гъбични инфекции, като системни кандидомикози,
- параксидиоидомикози, хистоплазмози, кокцидиоидомикози, бластомикози;
- Профилактично лечение на пациенти с намалени защитни механизми (настъпени, причинени от заболяване или лекарства), които включават повишен риск от гъбични инфекции.



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

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

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

Лечение:

Възрастни

- ♦ Кожни, стомашно-чревни и системни инфекции:

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

- ♦ Вагинални кандидомикози: две таблетки (= 400 мг) веднъж дневно.

Деца

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

Профилактично лечение на пациенти с имунодефицит:

- ♦ Възрастни: две таблетки (= 400 мг) дневно.
- ♦ Деца с тегло над 15 кг: половин до една таблетка (4-8 мг/кг) веднъж дневно по време на хранене.

Обичайната продължителност на лечението е както следва:

- ♦ вагинални кандидомикози: 5 последователни дни;
- ♦ кожни микози, причинени от дерматофити: прикл. 4 седмици;
- ♦ разноцветен лишей: 10 дни;
- ♦ орални и кожни микози, причинени от кандида: 2-3 седмици;
- ♦ инфекции на косата: 1-2 месеца;
- ♦ инфекции на ноктите: 6-12 месеца: определя се също така от скоростта на растеж на ноктя; необходимо е пълно израстване на засегнатия нокът;
- ♦ системна кандидомикоза: 1-2 месеца;
- ♦ паракокцидиоидомикоза, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза:

Оптималната продължителност на лечението е 3-6 месеца.

По принцип тази дозироважна схема трябва да продължи без прекъсване най-малко една седмица след изчезването на всички симптоми и до постигане на негативен резултат при всички култури.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Низорал таблетки е противопоказан в следните случаи:



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

- при пациенти с известна свръхчувствителност към кетоназол или към някое от помощните вещества;
- при пациенти с остро или хронично чернодробно заболяване;
- противопоказана е едновременна употреба на Низорал таблетки със субстрати на CYP3A4 като терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин или пимозид, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези продукти може да доведе до удължаване на QT- интервала и рядко до поява на torsades de points.
- противопоказана е 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

Виж също раздел 4.5. Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

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 раздел 4.4. "Нежелани ефекти"). 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.

Чернодробната функция трябва да се проследява при всички пациенти, получаващи терапия с НИЗОРАЛ таблетки (вж. Мониториране 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.

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 да се мониторира нивата на чернодробните ензими.

Оценката на съотношението риск/полза трябва да се извърши преди да се започне употребата на кетоназол в случаите на заболявания, които не застрашават живота и изискват продължително лечение.

Мониториране на чернодробната функция



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

При всички пациенти, получаващи лечение с НИЗОРАЛ таблетки трябва да се има пред вид необходимостта от мониториране на чернодробната функция. Препоръчително е изследванията да се извършат преди започване на лечението и да се провеждат на кратки интервали по време на терапията.

Употреба при деца

Няма достатъчно данни за употребата на НИЗОРАЛ таблетки при деца под 15 кг. 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 хидроокис), 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 H2-блокери, инхибитори на протонната помпа) е препоръчително Низорал да се дава с Кока-кола.

Потенциал за рекарствени взаимодействия

Низорал има потенциал да влиза в клинично значими взаимодействия с други лекарства (вж. 4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие).

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ МЕДИКАМЕНТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1. Лекарства, повлияващи метаболизма на кетоконазол:

Лекарства ензимни индуктори като рифампицин, рифабутин, карбамазепини, изониазид и фенитоин намаляват значимо бионаличността на кетоконазол.

Лекарства, повлияващи стомашната киселинност: вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

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

2. Влияние на кетоконазол върху метаболизма на други лекарства:

Кетоконазол може да инхибира метаболизма на лекарства, метаболизираци 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

- противопоказана е едновременна употреба на Низорал таблетки със субстрати на CYP3A4 като терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин или пимозид, тъй като увеличената плазмена концентрация на тези продукти може да доведе до удължаване на QT- интервала и рядко до поява на torsades de pointes.



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

- противопоказана е 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

Лекарства, чиито плазмени нива, ефекти или нежелани реакции трябва да бъдат наблюдавани. Техните дозировки трябва да бъдат редуцирани при едновременното им приложение с кетоконазол, ако се налага.

- Ергоалкалоиди (ерготамин и дихидроерготамин);
- Орални антикоагуланти;
- HIV протеазни инхибитори като идинавир, саквинавир;
- Някои противотуморни средства като винка алкалоиди, бусулфан и доцетаксел;
- Метаболитизирани от CYP3A4 метаболитизирани блокери на калциевите канали като дихидропиридинови и евентуално верапамил;
- Някои имуносупресивни средства: циклоспорин, такролим, рапамицин = сиролим
- Други: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, силденафил, алпразолам, бротизолам, мидазолам за интравенозно приложение, рифабутин, метилпреднизолон и тримитриксат, ебастин, ребоксетин.

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 ЛАКТАЦИЯ

Бременност

Низорал причинява олигодактилия и синдактилия при плъхове при доза 80 мг/кг. (Вж. 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Няма изследвания върху употребата му при бременни. Следователно Низорал не трябва да се приема по време на бременност, освен ако очакваните предимства не оправдават възможния риск за плода.

Лактация

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 са известни такива.



4.8. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

В рамките на всяка система орган клас, нежеланите лекарствени реакции са разделени по честота, като е следвана 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.

В клинични проучвания с перорален кетоконазол, с най-голямо значение са следните нежелани реакции:

Нарушения, свързани с кръв и лимфа

Редки: тромбоцитопения

Нарушения на нервната система

Не чести: парестезия

Нарушения на гастро-интестиналната система

Чести: гадене и повръщане, стомашна болка

Не чести: разстройство, диспепсия

Нарушения на чернодробно-жлъчна система

Не чести: обратимо повишаване на чернодробните ензими

Нарушения на кожа и подкожна тъкан

Чести: пруритус

Не чести: обрив, алопеция

Нарушения на репродуктивна система и млечни жлези

Не чести: обратима поява на гинекомастия (при дози по-високи от препоръчителните терапевтични дози от 200 до 400 мг/ден)

Редки: импотентност

Въз основа на постмаркетинговия опит се съобщават следните нежелани реакции:

Нарушения на имунната система

Много редки: алергични реакции, включително изолирани случаи на анафилактичен шок

Нарушения на нервната система

Много редки: обратимо увеличение на вътречерепното налягане (напр. папиедем, подуване на фонтанелите при новородени)

Нарушения на чернодробно-жлъчна система

Много редки: сериозна чернодробна токсичност, включително жълтеница, биопсично потвърдена чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност, включително случаи водещи до трансплантация или смърт. (Вж.4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: уртикария

Нарушения на репродуктивна система и млечни жлези

Много редки: менструални смущения, олигоспермия (при дози по-високи от препоръчителните терапевтични дози от 200 до 400 мг/ден)

При терапевтична доза от 200 мг веднъж дневно, може да се наблюдава временно понижаване в плазмените нива на тестостерона. Нивата на тестостерона се нормализират в рамките на 24 часа след прием на кетоконазол. При дългосрочна терапия със същата доза, нивата на тестостерона не се отличават значително от контролните.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Не е известен антидот на кетоконазола.

В случай на неволно предозироване трябва да бъдат предприети поддържащи мерки. През първия час след предозироването 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 мг 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.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Резорбция

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



NIZORAL® tablets – Кратка характеристика на продукта

Средни пикови плазмени нива от приблизително 3,5 µg/ml се достигат в рамките на 1 до 2 часа след орален прием на еднократна доза от 200 mg, приета с храна. Последващото елиминиране от плазмата е бифазно с полуживот от 2 часа през първите 10 часа и от 8 часа впоследствие.

Разпределение

"Ин витро", свързването с плазмените протеини е около 99 %, предимно с фракцията на албумините. Само незначителна част кетоконазол 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, окислително О-деалкилиране и ароматно хидроксилиране. Около 13% от дозата се излъчват чрез урината, от които 2 до 4 % са непроменено лекарство.

Екскреция

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.

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 увеличение 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 шератогенен ефект (олигодактилия и синдактилия) при женски кучета.

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 тествани 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1. Помощни вещества

Maize starch, Lactose monohydrate, Polyvidone K 90, Microcrystalline cellulose, Colloidal anhydrous silica и Magnesium stearate

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални указания за съхранение

Да се съхранява при температура до 30°C.

Таблетките трябва да се съхраняват на сухо място.

Да се съхранява на недостъпно за деца място.

6.5. Описание и съдържание на опаковката

Блистери с 30 таблетки от 200 мг.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska 140

1000 Ljubljana

Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20010018

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНО ОСЪВРЕМЕНЯВАНЕ НА ТЕКСТА

м. март 2006

