

## VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

1. Вульвовагінальний кандидоз	1. Грибки роду <i>Candida</i> виявляють у 10 – 20% здорових жінок дітородного віку, 6 – 7% жінок у стадії менопаузи та 3 – 6% дівчат препубертатного віку, хоча наявність збудника не завжди є свідченням захворювання. За оцінками вульвовагінальний кандидоз уражає близько 20% жінок щорічно. Частота першого діагностування різко збільшується у віці 17 років, 54,7% жінок хоча б раз хворіли на вульвовагінальний кандидоз у віці до 25 років.
2. Дерматомікоз	2. За оцінками частота дерматомікозів становить 10,6 випадків на 100 000 населення. Розповсюдженість становить 13,5%.
3. Висівкоподібний лишай	3. Висівкоподібний лишай частіше трапляється у зонах з високими температурами та відносною вологістю. Розповсюдженість висівкоподібного лишая може сягати від 1,1% у північних країнах до 50% у Західному Самоа. Найчастіше дане захворювання спостерігають у віці 15-24 років.
4. Грибковий кератит	4. Розповсюдженість грибкового кератиту залежить від регіону і може бути від 2% до 35%. Частота грибкового кератиту може сягати 113 випадків на 100,000 населення.
5. Оральний кандидоз	5. <i>C. albicans</i> виявляють у 45% новонароджених, 45%-46% здорових дітей, 30-45% дорослих людей.
6. Оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами	6. Оніхомікози уражають 5% населення світу. Розповсюдженість за різними оцінками становить від 2-3% до 13%.
7. Системний аспергильоз	7. Частота аспергильозу може сягати 1-2 випадки на 100 000 населення (Rees J.R., 1998). Смертність від системного аспергильозу є високою і сягає 30-90%.
8. Системний кандидоз	8. Інфекції, спричинені <i>Candida sp.</i> становлять до 8-10% нозокоміальних інфекцій кровотоку. Системний кандидоз уражає близько 15% пацієнтів із ураженою імунною системою.
9. Криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт)	9. Щорічно криптококовий менінгіт уражає 1000 000 населення та спричиняє 600 000 смертей на рік. Криптококоз розвивається у 15% всіх пацієнтів, хворих на СНІД.
10. Гістоплазмоз	10. Збудник гістоплазмозу <i>Histoplasma capsulatum</i> розповсюджений у річках між 45° північної широти та 30° південної широти Прогресивний дисемінуючий гістоплазмоз трапляється у 1 випадку на 2000 людей зі здоровим імунітетом.
11. Споротрихоз	11. Точна частота споротрихозу невідома, в США її оцінюють у 1-2 випадки на 1000 000 населення. У окремих ендемічних зонах частота може сягати 155 випадків на 100 000 населення. В Європі споротрихоз реєструють рідко.
12. Паракокцидіоз	12. Частота параккокцидіозу становить від 0,71 до 2,70 випадків на 100 000 населення на рік. У 5% випадків стається гостра інфекція, що має наслідком прогресивну лімфаденопатію.
13. Бластомікоз	13. Дійсна частота бластомікозу невідома, оскільки не існує надійних антигенних маркерів для шкірних тестів. Засновуючись на підтверджених випадках, її оцінюють від <1 випадку до 40

	випадків на 100 000 населення у ендемічних зонах.
14. Інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози.	14. Інфекція найчастіше стається у тропічних та субтропічних країнах у чоловіків віком 30-50 років, залучених у сільському господарстві (співвідношення уражених чоловіків до жінок 4:1).

### **VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

Заявником забезпечується відповідна якість продукту та не виявлено нових доклінічних та клінічних проблем з безпеки. Дослідження з біоеквівалентності дають можливість стверджувати, що ЛЗ заявника ІТРАКОНАЗОЛ, капсули та референтний ЛЗ ОРУНГАЛ<sup>®</sup>, капсули (виробництва компанії Янссен-Сілаг С.п.А./Janssen Cilag S.p.A., Італія) є взаємозамінними за усіма оцінюваними показниками, звідки витікає, що даний ЛЗ має аналогічну ефективність та профіль безпеки. Останнє дозволяє стверджувати що результати лікування ЛЗ заявника ІТРАКОНАЗОЛ, капсули не повинні відрізнятися від отриманих результатів лікування референтним ЛЗ ОРУНГАЛ<sup>®</sup>, капсули (виробництва компанії Янссен-Сілаг С.п.А./Janssen Cilag S.p.A., Італія).

### **VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності застосування ЛЗ за наступних умов:

- Перехресна гіперчутливість.
- Застосування у дітей.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

**VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ  
ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
Гіперчутливість до ітраконазолу або до інших компонентів препарату	При застосуванні ЛЗ у пацієнтів з підвищеною чутливістю до компонентів препарату спостерігалися реакції гіперчутливості.	ЛЗ протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до компонентів препарату.
Одночасне застосування лікарських засобів, що метаболізуються СYP3A4	Ітраконазол переважно метаболізується цитохромом СYP3A4. Інші препарати, які метаболізуються цим шляхом або модифікують активність СYP3A4, можуть впливати на фармакокінетику ітраконазолу. Ітраконазол у свою чергу також може впливати на фармакокінетику інших субстанцій. Ітраконазол є потужним інгібітором СYP3A4 та Р-глікопротеїну.	Протипоказане одночасне застосування Ітраконазолу та субстратів СYP3A4.
Шлуночкова дисфункція, така як застійна серцева недостатність або застійна серцева недостатність в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрошують життю	Є дані, що при застосуванні ітраконазолу для ін'єкцій, спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована. Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням препарату. Були повідомлення про випадки серцевої недостатності при застосуванні препарату в дозі 400 мг на добу спостерігалися частіше, ніж під час застосування меншої добової дози, з чого можна припустити, що ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.	Протипоказано застосування капсул Ітраконазол пацієнтам зі шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність, або застійною серцевою недостатністю в анамнезі, за винятком лікування інфекцій, що загрошують життю

--	--	--

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Вплив Ітраконазолу на серце	<p>У дослідженнях ітраконазолу для внутрішньовенного введення за участю здорових добровольців спостерігалось транзиторне асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; воно відновлювалось перед наступною інфузією. Клінічна значущість цих даних для пероральних форм не з'ясована.</p> <p>Відомо, що ітраконазол виявляє негативний інотропний ефект, повідомлялося про випадки застійної серцевої недостатності, пов'язаної із застосуванням ітраконазолу. Серед спонтанних повідомлень частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою при загальній добовій дозі 400 мг на добу, ніж серед повідомлень з меншою добовою дозою, отже, ризик серцевої недостатності може збільшуватися залежно від загальної добової дози ітраконазолу.</p> <p>Препарат не слід приймати пацієнтам з наявною застійною серцевою недостатністю або у анамнезі, за винятком випадків, коли очікувана користь значно перевищує потенційний ризик. При індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик слід враховувати такі фактори як важкість показання, режим дозування та тривалість лікування (загальна добова доза) та індивідуальні фактори ризику виникнення застійної серцевої недостатності. Ці фактори ризику включають наявність серцевих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця або ураження клапанів; тяжкі захворювання легенів, такі як обструктивні ураження легенів; ниркова недостатність або інші захворювання, що супроводжуються набряками. Таких пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми застійної серцевої недостатності, лікування слід проводити з обережністю та контролювати симптоми застійної серцевої недостатності. При появі цих симптомів під час курсу лікування застосування ітраконазолу необхідно припинити.</p> <p>Блокатори кальцієвих каналів можуть мати негативний інотропний ефект, який може посилювати цей же ефект ітраконазолу. Також ітраконазол може пригнічувати метаболізм блокаторів кальцієвих каналів. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів через збільшення ризику виникнення застійної серцевої недостатності</p> <p>Препарат тільки за рецептом</p>
Вплив Ітраконазолу на	При застосуванні ітраконазолу дуже рідко зустрічалися

печінку	випадки тяжкої гепатотоксичності, включно з випадками гострої печінкової недостатності з летальним наслідком. Здебільшого ці випадки спостерігались у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі, що лікувалися за системними показаннями, мали інші серйозні захворювання та/або приймали інші гепатотоксичні препарати. У деяких пацієнтів не було очевидних факторів ризику захворювань печінки. Деякі з цих випадків спостерігались протягом першого місяця лікування, у тому числі першого тижня. Тому бажано проводити моніторинг функції печінки у пацієнтів, які приймають ітраконазол. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність термінового звернення до лікаря у випадку прояву ознак або симптомів гепатиту, а саме: анорексії, нудоти, блювання, втомлюваності, болю у животі або потемніння сечі. За наявності цих симптомів необхідно негайно припинити лікування і провести дослідження печінкової функції. Пацієнтам із підвищеним рівнем печінкових ферментів, активним захворюванням печінки або з проявами гепатотоксичності від інших препаратів лікування розпочинають тільки за умови, що очікуваний результат перевищує ризик пошкодження печінки. У таких випадках необхідний моніторинг печінкових ферментів.
Застосування Ітраконазолу при зниженні кислотності шлунка	При зниженій кислотності шлунку абсорбція ітраконазолу погіршується. Пацієнти, які одночасно з ітраконазолом застосовують препарати для зниження кислотності (такі як алюмінію гідроксид), мають дотримуватись щонайменше 2-годинної перерви між прийомами цих лікарських засобів. Пацієнтам з ахлоргідрією, наприклад хворим на СНІД або тим, які приймають H <sub>2</sub> -блокатори або інгібітори протонної помпи, рекомендується приймати ітраконазол з напоями типу кола.
Застосування Ітраконазолу у пацієнтів літнього віку	Клінічні дані щодо застосування ітраконазолу пацієнтам літнього віку обмежені. Ітраконазол не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо тільки користь від застосування переважає потенційний ризик.
Застосування Ітраконазолу при порушенні функції нирок	Дані щодо застосування ітраконазолу перорально пацієнтам з порушенням функції нирок обмежені. Слід бути обережними при застосуванні препарату цій категорії пацієнтів. Біодоступність ітраконазолу при пероральному застосуванні у пацієнтів з нирковою недостатністю може бути знижена. У цьому випадку слід розглянути питання щодо коригування дози.
Застосування Ітраконазолу при втраті слуху	Повідомлялося про випадки тимчасової чи стійкої втрати слуху у пацієнтів, які приймали ітраконазол. У деяких випадках втрата слуху відбувалась на тлі одночасного застосування з хінідином, який протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слух зазвичай відновлюється після закінчення терапії

	ітраконазолом, однак у деяких пацієнтів втрата слуху є незворотною.
Застосування Ітраконазолу у пацієнтів з імунною недостатністю	У деяких пацієнтів з імунною недостатністю (наприклад, пацієнти з нейтропенією, СНІДом чи трансплантованими органами) пероральна біодоступність ітраконазолу може бути знижена.
Застосування Ітраконазолу у пацієнтів із системними грибковими інфекціями, що безпосередньо загрожують життю	Через фармакокінетичні властивості (див. розділ «Фармакокінетика») ітраконазол не рекомендується застосовувати для первинної терапії невідкладних станів, спричинених системними грибковими інфекціями.
Застосування Ітраконазолу у пацієнтів із розладами вуглеводного обміну	Пацієнти з рідкісними спадковими хворобами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози чи сахарозо-ізомальтазною недостатністю не повинні застосовувати цей лікарський засіб.
Перехресна резистентність	Якщо при захворюванні на системний кандидоз є підозра на те, що види грибів <i>Candida</i> , які викликають захворювання, резистентні до флуконазолу, не можна стверджувати, що вони будуть чутливими до ітраконазолу. Тому необхідно виконати тест на чутливість перед початком лікування ітраконазолом.
Застосування Ітраконазолу при вагітності	Ітраконазол не слід призначати вагітним, окрім випадків системних лейкозів, які загрожують життю, коли потенційна користь для матері перевищує ризик негативного впливу на плід (див. розділ «Протипоказання»). У дослідженнях на тваринах ітраконазол виявив репродуктивну токсичність. Дані щодо застосування ітраконазолу під час вагітності обмежені. Впродовж постмаркетингового періоду повідомлялося про випадки аномалій розвитку. Ці випадки включали вади розвитку скелета, сечостатевого тракту, серцево-судинної системи та органів зору, а також хромосомні аномалії та множинні вади розвитку. Причинний зв'язок із ітраконазолом не був встановлений. Епідеміологічні дані із впливу ітраконазолу у першому триместрі вагітності (переважно у пацієток, які застосовували його для короточасного лікування вульвовагінального кандидозу) не виявили збільшеного ризику вад розвитку порівняно з жінками, які не застосовували препарати з тератогенним ефектом.
Застосування Ітраконазолу у жінок дітородного віку	Жінкам репродуктивного віку, які приймають ітраконазол, слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

#### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Перехресна гіперчутливість	Немає даних щодо перехресної чутливості між ітраконазолом та іншими азоловими протигрибковими засобами. Слід бути обережними при призначенні

	ітраконазолу пацієнтам з гіперчутливістю до інших азолів.
<i>Застосування у дітей</i>	Застосування ітраконазолу дітям не рекомендується.

#### **VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ**

Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків відсутні.

#### **VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Заходи – відсутні (з комбінованих зведених таблиць в частині III і частини IV).

#### **ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Дослідження, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення відсутні.

#### **VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу – відсутні.

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
-	-	-	-