

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

SPORANOX®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100mg/cap itraconazole

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Γυναικολογικές ενδείξεις:

- α) οξεία αιδοιοκολπική καντιντίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας
- β) υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπική καντιντίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας, εφόσον έχει επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια (συχνά είναι μη λοιμώδους αιτιολογίας, αλλά αλλεργική ή εξ υπερευαισθησίας).

Δερματολογικές/Οφθαλμολογικές ενδείξεις: ως εναλλακτική θεραπεία στις δερματομυκητιάσεις που προκαλούνται από δερματόφυτα και ζυμομύκητες, στην ποικιλόχρου πιτυρίαση και στην μυκητιασική κερατίτιδα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η συστηματική θεραπεία στις παραπάνω ενδείξεις προτιμάται όταν η λοίμωξη εκτείνεται σε μεγάλη περιοχή του δέρματος, αφορά στο τριχωτό της κεφαλής και νύχια ή αρρώστους με διαταραγμένους αμυντικούς μηχανισμούς, κακή ανταπόκριση της τοπικής θεραπείας και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.

Ονυχομυκητιάσεις που προκαλούνται από δερματόφυτα και ζυμομύκητες (είδη TRICHOPHYTON, CANDIDA κλπ) που έχουν επιβεβαιωθεί και εργαστηριακά.

Συστηματικές μυκητιάσεις:

- Πνευμονική και εξωπνευμονική ασπεργίλλωση
- Εναλλακτική θεραπεία στη συστηματική καντιντίαση
- Εναλλακτική θεραπεία στις κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση σε αρρώστους HIV ασθενείς
- Ενδημικές μυκητιάσεις: ιστοπλάσμωση, βλαστομύκωση, παρακοκκιδιοιδμύκωση.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν καλλιέργειες και να γίνονται κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις (άμεση μικροσκόπηση, βιοψίες, ορολογικές εξετάσεις) ώστε να απομονωθεί και να ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγοντας.

- Προφυλακτικά: για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή προφύλαξη της ιστοπλάσμωσης σε αρρώστους με AIDS. Εναλλακτικά για την προφύλαξη της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS.

Επιστάται η προσοχή στο γεγονός ότι η χρόνια χορήγηση αζολών, αν και σε μικρότερο βαθμό η ιτρακοναζόλη, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης C. KRUSEI, ASPERGILLUS, MUCORALES, FUSARIUM, T. GLABRATA, που συχνά παρουσιάζουν φυσική αντοχή στις αζόλες.



4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστη απορρόφηση, είναι σημαντικό να λαμβάνονται τα καψάκια αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταποθούν ολόκληρα.

ΠΑΘΗΣΗ	ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
• Αιδοιοκολπική καντιντίαση οξεία ή υποτροπιάζουσα	200mg, 2 φορές ημερησίως ή 200mg εφάπαξ	1 ημέρα 3 ημέρες (να αποκλεισθεί εγκυμοσύνη)
• Ποικιλόχρους πιτυρίαση	200mg εφάπαξ	7 ημέρες
• Δερματοφυτίες	200mg εφάπαξ 100mg εφάπαξ	7 ημέρες ή 15 ημέρες

Περιοχές με υπερκεράτωση όπως για tinea pedis (πέλματα) και tinea manus (παλάμες) απαιτούν επιπρόσθετη θεραπεία 200mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ή 100mg ημερησίως, για 30 ημέρες

• Καντιντίαση στοματο-φαρυγγικής κοιλότητας σε ασθενείς HIV (+)	100mg εφάπαξ	15 ημέρες
---	--------------	-----------

Σε ορισμένες κατηγορίες ανοσοκατασταλμένων ασθενών, όπως ουδετεροπενικοί, μεταμοσχευθέντες ή ασθενείς με AIDS, η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης, μπορεί να μειωθεί. Συνεπώς, οι δόσεις ίσως χρειασθεί να αυξηθούν.

• Μυκητιασική κερατίτις	200mg εφάπαξ	21 ημέρες
• Ονυχομυκητίαση	200mg εφάπαξ ή 200mg 2 φορές ημερησίως μία εβδομάδα ανά μήνα	3 μήνες 3 μήνες (χέρια) 3-4 μήνες (πόδια)

Η απομάκρυνση της ιτρακοναζόλης από τους ιστούς του δέρματος και των ονύχων είναι βραδύτερη από αυτήν του πλάσματος. Γι' αυτό, άριστα κλινικά και μυκητολογικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται 2 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας για δερματικές μολύνσεις, και 6-9 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για μολύνσεις των ονύχων.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ

(η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με την θεραπευόμενη μόλυνση)

Ασπεργίλλωση	200mg/12ωρο	2-5 μήνες	Ισχύει για περιπτώσεις επιθετικής και διάσπαρτης νόσου σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
Καντιντίαση	100-200mg εφάπαξ	3 εβδ.-7 μήνες	Σε περιπτώσεις διάσπαρτης νόσου αύξηση της δόσης σε 200mg/12ωρο
Μη-μηνιγγιτιδική κρυπτοκόκκωση	200mg εφάπαξ ημερησ.	2 μήνες-1 έτος	Δεν είναι φάρμακο πρώτης επιλογής. Για θεραπεία

Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	200mg/12ωρο	4-6 εβδομάδες	συντήρησης 200mg/12ωρο, εφ' όρου ζωής
Ιστοπλάσμωση	200mg εφάπαξ 200mg, 2 φορές την ημέρα	8 μήνες	
Σποροτρίχωση Παρακοκκιδιοδομύκωση	100mg εφάπαξ 100mg εφάπαξ	3-12 μήνες 6 μήνες	
Χρωμομύκωση	100-200mg εφάπαξ	6 μήνες	
Βλαστομύκωση	100mg εφάπαξ 200mg, 2 φορές την ημέρα	6 μήνες	

4.3 Αντενδείξεις

- Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα έκδοχά του.
- Σύγχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, δοφετιλίδη, σιζαπρίδη, κινιδίνη, πιμοζίδη, μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (ρεδουκτάσης) όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη, τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη
- Κύηση-γαλουχία (βλ. και 4.6)

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση

- Σε μελέτη υγιών εθελοντών με την ενέσιμη μορφή ιτρακοναζόλης παρατηρήθηκε παροδική ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η οποία υποχώρησε πριν από την επόμενη έγχυση. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με την από του στόματος μορφή δεν είναι γνωστή. Οι ασθενείς με υποβόσκουσα καρδιακή ανεπάρκεια ίσως θα πρέπει να παρακολουθούνται.
- Η ιτρακοναζόλη έχει προκαλέσει αρνητική ινοτρόπο δράση και έχει συσχετισθεί με αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ιτρακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας εκτός εάν το όφελος υπερτερεί καθαρά του κινδύνου. Αυτή η εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως τη σοβαρότητα της πάθησης, το δοσολογικό σχήμα, και τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν καρδιακή νόσο, όπως η ισχαιμική και η βαλβιδική νόσος, σημαντική πνευμονική νόσο, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος και νεφρική ανεπάρκεια και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να ακολουθούν την αγωγή με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ιτρακοναζόλη θα πρέπει να διακοπεί.
- Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορεί να έχουν αρνητική ινοτρόπο δράση, η οποία μπορεί να είναι προσθετική σε αυτή της ιτρακοναζόλης. Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχρήγηση ιτρακοναζόλης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου.
- Η ιτρακοναζόλη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (βλέπε 4.5: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).
- Σε περιπτώσεις γυναικών με αναπαραγωγική ικανότητα που κρίνεται απαραίτητη η συνταγογράφηση, πρέπει να επιβεβαιωθεί πρώτα ότι δεν εγκυμονούν και να επιλεγεί έγκαιρα αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης

- **Μειωμένη γαστρική οξύτητα:** Η απορρόφηση της ιτρακοναζόλης είναι ανεπαρκής όταν η γαστρική οξύτητα είναι μειωμένη. Σε ασθενείς που παράλληλα λαμβάνουν αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου) αυτά θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 2 ώρες μετά από την λήψη της ιτρακοναζόλης. Ασθενείς με αχλωρυδία, ορισμένοι ασθενείς με AIDS ή ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της γαστρικής έκκρισης (π.χ. H₂-ανταγωνιστές, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να λαμβάνουν την ιτρακοναζόλη μαζί με ποτό που περιέχει ανθρακικό (τύπου Cola).
- **Παιδιατρική χρήση:** Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιτρακοναζόλης δεν έχουν τεκμηριωθεί στα παιδιά. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα στα παιδιά. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά παρά μόνο εάν η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει του δυνητικού κινδύνου.
- **Νεφρική ανεπάρκεια:** Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης με καψάκια ιτρακοναζόλης παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα και ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί αναγκαίο.
- Συνιστάται να παρακολουθείται εργαστηριακά η ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο υπό συνεχιζόμενη για διάστημα μεγαλύτερο του ενός μηνός θεραπεία. Ασθενείς που εκδηλώνουν συμπτώματα ηπατίτιδας όπως ανορεξία, ναυτία, έμετο, κόπωση, επιγάστριο άλγος, υπέρχρωση ούρων ή αποχρωματισμό κοπράνων, να υποβάλλονται αμέσως σε έλεγχο. Εάν η ηπατική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων ή με ενεργό ηπατικό νόσημα, ή που έχουν στο αναμνηστικό τους ηπατική τοξικότητα από άλλα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, εκτός εάν η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει τον κίνδυνο της ηπατικής βλάβης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων είναι αναγκαία. Σημειώνεται ότι έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ιδιοσυγκρασιακής ηπατίτιδας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν ιτρακοναζόλη.
- **Ηπατική ανεπάρκεια:** η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Η τελική ημιπερίοδος ζωής της ιτρακοναζόλης σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι ελαφρώς παρατεταμένη. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης είναι ελαφρώς μειωμένη σε κίρρωτικούς ασθενείς. Συνιστάται να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία, όταν απαιτείται.
- Εάν εμφανισθεί νευροπάθεια που μπορεί να αποδίδεται στην χρήση της ιτρακοναζόλης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.
- Σε HIV θετικούς αρρώστους η συχνά προϋπάρχουσα υποχλωρυδία μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου. Η ταυτόχρονη χορήγηση ZIDOVUDINE και ιτρακοναζόλης στους αρρώστους αυτούς δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στον ορό του πρώτου.
- Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την διασταυρούμενη υπερευαισθησία μεταξύ ιτρακοναζόλης και άλλων αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμάκων. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην χορήγηση ιτρακοναζόλης σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

1. Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της ιτρακοναζόλης:

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και φαινοτοΐνη. Επειδή η βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης και της υδροξυ-ιτρακοναζόλης ήταν μειωμένη σε αυτές τις μελέτες, σε τέτοια έκταση, ώστε η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι σημαντικά ελαττωμένη, ο συνδυασμός της ιτρακοναζόλης με αυτούς τους ισχυρούς ενζυμικούς αναστολείς δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επίσημα κλινικά στοιχεία για άλλους ενζυμικούς επαγωγείς όπως, η καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και η ισονιαζίδη, αλλά παρόμοιες δράσεις πρέπει να αναμένονται.

Επειδή η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως διαμέσου του CYP3A4, ισχυροί αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης. Παραδείγματα είναι: ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη.

2. Επίδραση της ιτρακοναζόλης στον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων:

2.1 Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω της οδού του κυτοχρώματος 3A. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αύξηση ή/και παράταση της δράσης συμπεριλαμβανομένων και των παρενεργειών τους. Μετά τη λήξη της θεραπείας, τα επίπεδα πλάσματος της ιτρακοναζόλης ελαττώνονται σταδιακά, γεγονός που εξαρτάται από την δόση και τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται η ανασταλτική δράση της ιτρακοναζόλης σε συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Παραδείγματα είναι:

- Φάρμακα των οποίων η χορήγηση αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη:

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, σιζαπρίδη, τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, δοφετιλίδη, κινιδίνη, πιμοζίδη, και μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (ρεδουκτάσης), όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη.

Σε ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης και τερφεναδίνης ή αστεμιζόλης ή πιμοζίδης ή σιζαπρίδης έχουν περιγραφεί σοβαρά καρδιαγγειακά συμπτώματα και θάνατος. Η ταυτόχρονη χορήγηση αζολών όπως η ιτρακοναζόλη και σιζαπρίδης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, torsade de pointes).

- Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στο πλάσμα, οι επιδράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται. Η δοσολογία τους, αν συγχωρηγούνται με ιτρακοναζόλη, πρέπει να ελαττώνεται, αν κριθεί αναγκαίο.
 - Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα,
 - Αντιδιαβητικά από το στόμα. Έχει αναφερθεί σοβαρή υπογλυκαιμία σε ταυτόχρονη χορήγησή τους με αντιμυκητιασικά από το στόμα. Σε περίπτωση συγχωρήγησης απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.
 - Αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως η ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, σακουιναβίρη.
 - Ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως τα αλκαλοειδή της Vinca, μπουσουλφάνη, δοσεταξέλη και τριμετρεξάτη.
 - Μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 Αναστολείς των διαύλων Ασβεστίου όπως διυδροπυριδίνη και βεραπαμίλη. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορεί να έχουν αρνητική ινοτρόπο δράση, η οποία μπορεί να προστίθεται σε αυτή της ιτρακοναζόλης. Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση ιτρακοναζόλης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου
 - Ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη (επίσης γνωστή ως σιρόλιμους).
 - Άλλα: διγοξίνη, καρβαμαζεπίνη, βουσπιρόνη, αλφαιντανύλη, αλπραζολάμη, βρωτιζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη ενδοφλέβια, ριφαβουτίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, εμπαστίνη, ρεμποξετίνη. Εάν η μιδαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως, απαιτείται ιδιαίτερη μέριμνα, μια και η ηρεμιστική δράση μπορεί να παραταθεί.

2.2 Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της ιτρακοναζόλης με AZT (zidovudine). Δεν έχουν παρατηρηθεί επαγωγικές επιδράσεις της ιτρακοναζόλης στον μεταβολισμό της αιθινυλοιστραδιόλης και νορεθιστερόνης.

3. Επίδραση στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες:

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της ιτρακοναζόλης και ιμιπραμίνης, προπρανολόλης, διαζεπάμης, σιμετιδίνης, ινδομεθακίνης, τολβουταμίδης και σουλφαμεθαζίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χορήγηση κατά την κύηση

Η χορήγηση υψηλών δόσεων ιτρακοναζόλης σε εγκύους αρουραίους (40mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες δόσεις) και ποντίκια (80mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες δόσεις) έδειξε ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στο έμβρυο και ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σ' αυτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες για τη χρήση της ιτρακοναζόλης σε εγκύους γυναίκες, δια τούτο η χρήση του σε αυτές αντενδείκνυται. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιτρακοναζόλη μέχρι την επόμενη έμμηνο ρύση που ακολουθεί μετά το τέλος της θεραπείας με ιτρακοναζόλη.

Η ιτρακοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους *μόνο* σε περιπτώσεις συστηματικών μυκητιάσεων που απειλούν τη ζωή και σ' αυτές τις περιπτώσεις μόνον όταν η δυνητική ωφέλεια υπεραντισταθμίζει το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Χορήγηση κατά τη γαλουχία

Ένα μικρό ποσοστό ιτρακοναζόλης απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ασθενής δεν πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με καψάκια ιτρακοναζόλης ήταν γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακά άλγη και δυσκοιλιότητα. Λιγότερο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, αναστρέψιμες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, ανωμαλίες στον έμμηνο κύκλο, ζάλη και αλλεργικές αντιδράσεις (κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα). Μεμονωμένες περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας και συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν επίσης αναφερθεί.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οιδήματος, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικού οιδήματος.

Ειδικότερα σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μακροχρόνια συνεχιζόμενη θεραπεία (περίπου ένα μήνα) αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποκαλιαιμίας, ηπατίτιδας και τριχόπτωσης.

Σημειώνεται ότι έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ιδιοσυγκρασιακής ηπατίτιδας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν ιτρακοναζόλη.

Έχει περιγραφεί σοβαρή υπογλυκαιμία σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα από του στόματος υπογλυκαιμικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα. Σε

διάστημα μιας ώρας από τη λήψη, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου. Αν θεωρηθεί απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.
Η ιτρακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύληση.
Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: JO2A, C02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ιτρακοναζόλη είναι ένα τριαζολικό παράγωγο, δραστικό κατά των μολύνσεων από δερματόφυτα (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), ζυμομύκητες (*Candida* spp., συμπεριλαμβανομένων *C. albicans*, *C. glabrata* και *C. krusei*, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus neoformans*), Ασπέργιλλο (*Aspergillus* spp.), *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* και πολλούς άλλους ζυμομύκητες και παθογόνους μύκητες.

Μελέτες *in vitro* έχουν αποδείξει ότι η ιτρακοναζόλη αναστέλλει την σύνθεση της εργοστερόλης στα κύτταρα των μυκήτων. Η εργοστερόλη είναι ένα θεμελιώδες συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Η διαταραχή της σύνθεσής της έχει σαν τελικό αποτέλεσμα αντιμυκητιασική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης είναι μεγίστη όταν δίνεται αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται 3-4 ώρες μετά από μια δόση χορηγούμενη από του στόματος. Η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι διφασική με τελική ημιπερίοδο ζωής 1-1,5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης ιτρακοναζόλης σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από 1-2 εβδομάδες. Τα σταθερά επίπεδα ιτρακοναζόλης στο πλάσμα 3-4 ώρες μετά τη λήψη είναι 0,4μg/ml (100 mg 1 φορά ημερησίως), 1,1μg/ml (200 mg 1 φορά ημερησίως) και 2,0μg/ml (200 mg 2 φορές ημερησίως).

Η ιτρακοναζόλη συνδέεται κατά 99.8% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης στο ολικό αίμα ανέρχονται στο 60% αυτών του πλάσματος. Η πρόσληψη στους ιστούς, ιδιαίτερα του δέρματος, είναι μέχρι 4 φορές υψηλότερη από ότι στο πλάσμα και η απομάκρυνση της ιτρακοναζόλης συσχετίζεται με την επιδερμική αναγέννηση. Σε αντίθεση με τα επίπεδα στο πλάσμα που καθίστανται μη ανιχνεύσιμα μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας, τα θεραπευτικά επίπεδα στο δέρμα παραμένουν για 2-4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων. Επίπεδα της ιτρακοναζόλης έχουν ανιχνευθεί στην κερατίνη στιβάδα των ονύχων από την πρώτη κιόλας εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας και παραμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος μιας τριμήνιας θεραπείας. Η ιτρακοναζόλη ευρίσκεται επίσης στο σμήγμα και σε μικρότερη έκταση στον ιδρώτα.

Η ιτρακοναζόλη επίσης, κατανέμεται εκτεταμένα σε ιστούς που είναι επιρρεπείς σε μυκητιασικές μολύνσεις. Οι συγκεντρώσεις στους πνεύμονες, νεφρούς, ήπαρ, οστά, στομάχι, σπλήνα και μύς βρέθηκαν να είναι 2-3 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες του πλάσματος.

Τα θεραπευτικά επίπεδα στον κοιλικό ιστό διατηρούνται επί 2 ημέρες μετά τη διακοπή τριήμερης θεραπείας με 200mg ημερησίως, και για 3 ακόμα ημέρες μετά τη διακοπή μονοήμερης θεραπείας με 200mg, 2 φορές ημερησίως.

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ σε μεγάλο αριθμό μεταβολιτών.

Ένας από τους μεταβολίτες είναι η υδροξυ-ιτρακοναζόλη η οποία *in vitro* έχει μια παρόμοια αντιμυκητιασική δράση με την ιτρακοναζόλη. Τα αντιμυκητιασικά επίπεδα του φαρμάκου μετρούμενα με βιολογική μέθοδο ήταν περίπου 3 φορές από εκείνα της ιτρακοναζόλης μετρούμενα

με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η απομάκρυνση από τα κόπρανα της αρχικής ουσίας ποικίλλει μεταξύ του 3-18% της δόσεως. Η απομάκρυνση από τους νεφρούς της αρχικής ουσίας είναι λιγότερη από 0,03% της χορηγηθείσης δόσεως. Περίπου το 35% της δόσης αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών από τα ούρα μέσα σε 1 εβδομάδα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Sucrose spheres, hypromellose, macrogol, titanium dioxide, indigotine, erythrosine, gelatin.

6.2 Ασυμβατότητες: Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν διατηρείται σε θερμοκρασία 15-30° C.

Για την ημερομηνία λήξης, βλέπε επί της συσκευασίας.

Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες με 4, 6 και 15 καψάκια σε Perlalux Tristar blisters που αποτελούνται από:

- 1) φύλλο πλαστικού από 3 στιβάδες: PVC, χαμηλής πυκνότητας polyethylene, PVDC
- 2) αλουμινόφυλλο 20μm

BT x 4 (BLIST 1x 4) Κωδ. Συσκευασίας: 196590102

BT x 6 (BLIST 1 x 6) Κωδ. Συσκευασίας: 196590103

BT x 15 (BLIST 3 x 5) Κωδ. Συσκευασίας: 196590101

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλέπε παράγραφο 4.2.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα, Τηλ: 210 8090000.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 17475/5.6.90

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ