

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### MICRONAZOL

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MICRONAZOL 10 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg ιτρακοναζόλης.

Μία φύσιγγα των 25 ml περιέχει 250 mg ιτρακοναζόλης (τρι-υδροχλωρικό άλας παρασκευασμένο in situ).

Κάθε ml διαλύματος μετά την ανάμιξη περιέχει 3,33 mg ιτρακοναζόλης.

Μία απλή δόση των 200 mg ιτρακοναζόλης αντιστοιχεί σε 60 ml διαλύματος μετά την ανάμιξη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Micronazol 10mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται σε μία συσκευασία χορήγησης που αποτελείται από:

1. Micronazol 10mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, ένα άχρωμο διάλυμα που περιέχεται σε μία άχρωμη φύσιγγα από γυαλί τύπου I των 25 ml.
2. Διαλύτη από ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9% για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, που περιέχεται σε γυάλινη φιάλη των 50 ml.
3. Σωλήνα πρόεκτασης

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Micronazol ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιστοπλάσμωσης.

Το Micronazol ενδείκνυται στις παρακάτω συστηματικές μυκητιασικές παθήσεις, όταν η πρώτη γραμμής συστηματική αντιμυκητιασική θεραπεία είναι ακατάλληλη ή έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική (το γεγονός αυτό που μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη παθολογία, μη-ευαισθησία του παθογόνου ή τοξικότητα του φαρμάκου).

Θεραπεία ασπεργίλλωσης, καντιντίασης και κρυπτοκόκκωσης (περιλαμβανόμενης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας).

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Micronazol δίδεται κατά τις πρώτες δύο ημέρες σε δόση εφόδου δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία εφάπαξ ημερήσια δόση.

Ημέρες 1 και 2 της θεραπείας: Έγχυση μιας ώρας 200 mg (60 ml διαλύματος μετά την ανάμιξη) Micronazol δύο φορές την ημέρα.

Μετά την ημέρα 3: Μία έγχυση μιας ώρας 200 mg (60 ml διαλύματος μετά την ανάμιξη) Micronazol κάθε ημέρα. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια για περιόδους μεγαλύτερες από 14 ημέρες.

#### *Χρήση σε παιδιά*

Επειδή κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Micronazol σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι διαθέσιμα, το Micronazol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

#### *Χρήση σε ηλικιωμένους*

Επειδή τα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Micronazol σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα, συνιστάται να χρησιμοποιείται το Micronazol σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### *Χρήση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη*

Η υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη, όταν χορηγείται ενδοφλέβια, αποβάλλεται διαμέσου σπειραματικής διήθησης. Κατά συνέπεια, ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη οριζόμενη ως κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Micronazol (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική βλάβη, το Micronazol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται στενά και αν υπάρξει υποψία νεφρικής τοξικότητας, πρέπει να εξετασθεί η αλλαγή της θεραπείας σε από του στόματος χορηγούμενο καψάκιο (βλ. παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### *Χρήση σε ασθενείς με ηπατική βλάβη*

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η τελική ημιπερίοδος ζωής σε κίρρωτικούς είναι λίγο μεγαλύτερη. Μπορεί να χρειασθεί προσαρμογή στη δόση (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Micronazol αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ιτρακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.

Το Micronazol δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν αντενδείκνυται η χορήγηση ενέσιμου χλωριούχου νατρίου.

Το έκδοχο υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης. Έτσι, το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη (οριζόμενη ως κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Συγχορήγηση ουσιών μεταβολιζόμενων από το CYP 3A4 που προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, σιζαπρίδη, δοφετιλίδη, κινιδίνη ή πιμοζίδη αντενδείκνυται με το Micronazol αφού μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα των ουσιών αυτών και ως αποτέλεσμα να εμφανισθεί επιμήκυνση του διαστήματος QT και σπανίως, να εμφανισθεί torsade de pointes (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Συγχορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μεταβολιζόμενων από το CYP 3A4, όπως η σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη, τριαζολάμης και από του στόματος μιδαζολάμης αντενδείκνυται με το Micronazol (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Το Micronazol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης (εκτός από περιπτώσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή) και γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Micronazol έχει τη δυνατότητα ανάπτυξης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Παιδιατρική χρήση: Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση του Micronazol σε παιδιατρικούς ασθενείς, το Micronazol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, εκτός αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων.

Χρήση σε ηλικιωμένους: Καθώς τα κλινικά στοιχεία για τη χρήση του φαρμάκου σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα, η χρήση του Micronazol στους ασθενείς αυτούς συνίσταται μόνον όταν το δυνητικό όφελος υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων.

Συνιστάται η έγκαιρη εξέταση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν ηπατίτιδα όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος, κόπωση, επιγάστριο άλγος ή σκουρόχρωμα ούρα. Αν η ηπατική λειτουργία είναι διαταραγμένη, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή ενεργό ηπατική πάθηση ή αυτούς που έχουν παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα με άλλα φάρμακα, η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει εκτός αν το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Ηπατική βλάβη: Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η τελική ημιπερίοδος ζωής της ιτρακοναζόλης σε κιρρωτικούς ασθενείς είναι κάπως παρατεταμένη. Θα πρέπει να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική βλάβη: Η υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, αποβάλλεται μέσω πειραματικής διήθησης. Έτσι, ασθενείς με νεφρική βλάβη, που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min, δεν πρέπει να υφίστανται θεραπεία με Micronazol (βλ. παράγραφο 6.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Το Micronazol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μικρότερο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται στενά και αν υπάρξει υποψία νεφροτοξικότητας, πρέπει να εξετασθεί η μετάβαση στην από του στόματος χορηγούμενη μορφή του καψακίου (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Αν εμφανισθεί νευροπάθεια που πιθανόν να οφείλεται στο Micronazol η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διασταυρούμενη υπερευαισθησία ανάμεσα στην ιτρακοναζόλη και άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζόλης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην συνταγογράφηση του Micronazol σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

Σε μία μελέτη υγιών εθελοντών με Micronazol παρατηρήθηκε παροδική ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η οποία διορθώθηκε πριν την επόμενη

έγχυση. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια διερεύνηση στον πληθυσμό – στόχο ασθενών.

Η ιτρακοναζόλη έχει δείχθει ότι έχει αρνητική ινοτρόπο δράση και το Micronazol έχει συνδεθεί με περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Micronazol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εκτός αν το όφελος υπερέχει σαφώς του κινδύνου.

Οι ιατροί πρέπει να ανασκοπούν προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με Micronazol για ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν, καρδιακό νόσημα, όπως ισχαιμική και βαλβιδική νόσο, σοβαρό αναπνευστικό νόσημα, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια και άλλες οιδηματώδεις διαταραχές. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται για τα σημεία και τα συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να υφίστανται θεραπεία με προσοχή, και πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αν προκύψουν τέτοια σημεία ή συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Micronazol πρέπει να διακόπτεται.

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται ιτρακοναζόλη και αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### 1. Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της ιτρακοναζόλης

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος CYP 3A4. Έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και φαινοτοΐνη, που είναι ισχυροί ενζυμικοί επαγωγείς του CYP 3A4. Καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης και της υδροξυ-ιτρακοναζόλης μειώθηκε στις μελέτες αυτές, σε τέτοια έκταση που η αποτελεσματικότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά, δεν συνιστάται ο συνδυασμός με αυτούς τους επαγωγείς ενζύμων. Δεν είναι διαθέσιμα τυπικά δεδομένα μελέτης για άλλους επαγωγείς ενζύμων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η ισονιαζίδη αλλά πρέπει να αναμένονται παρόμοιες δράσεις.

Ισχυροί αναστολείς του CYP 3A4 μπορούν να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης. Παραδείγματα είναι: ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη.

##### 2. Επίδραση της ιτρακοναζόλης στον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων

Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από την οικογένεια του κυτοχρώματος 3A. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μία αύξηση ή/και παράταση των δράσεών τους, περιλαμβανομένων και των ανεπιθυμητών ενεργειών. Μετά την διακοπή της θεραπείας, τα επίπεδα ιτρακοναζόλης στο πλάσμα μειώνονται βαθμιαία, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας (βλ παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ανασταλτική δράση της ιτρακοναζόλης σε συγχωρηγούμενα φάρμακα.

##### Φάρμακα που αντενδείκνυνται με ιτρακοναζόλη:

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, σιζαπρίδη, δοφετιλίδη, κινιδίνη ή πιμοζίδη αντενδείκνυνται με το Micronazol, αφού η συγχωρήγησή τους μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα των ουσιών αυτών και ως αποτέλεσμα να εμφανισθεί επιμήκυνση του διαστήματος QT και σπανίως, να εμφανισθεί torsades de pointes (βλ. παράγραφο 4.3

Αντενδείξεις).

Συγχορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μεταβολιζόμενων από το CYP 3A4, όπως η συμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη, τριαζολάμης και από του στόματος μιδαζολάμης αντενδείκνυται με το Micronazol (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ιτρακοναζόλης με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Πέραν των πιθανών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων στις οποίες υπεισέρχεται το μεταβολίζον το φάρμακο ένζυμο CYP 3A4, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορούν να έχουν αρνητική ινότροπη δράση που μπορεί να επιπροστεθεί σε αυτήν της ιτρακοναζόλης.

Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στο πλάσμα, οι δράσεις ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται.

Η δοσολογία τους, αν συγχορηγούνται με ιτρακοναζόλη, πρέπει να μειώνεται αν είναι απαραίτητο:

- Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά
- Κατά του HIV-αναστολείς πρωτεάσης όπως ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, σαγκουιναβίρη.
- Ορισμένοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες όπως αλκαλοειδή της Vinca, βουσουλφάνη, δοσεταξέλη και τριμετρεξάτη
- Ορισμένοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μεταβολιζόμενοι από το CYP 3A4, όπως η σεριβιστατίνη (βλ. επίσης φάρμακα που αντενδείκνυται με ιτρακοναζόλη).
- Μεταβολιζόμενοι από το CYP 3A4 αναστολείς διαύλων ασβεστίου όπως διυδροπυριδίνες και βεραπαμίλη.
- Ορισμένοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη (επίσης γνωστή ως sirolimus)
- Άλλα: διγοξίνη, καρβαμαζεπίνη, βουσπιρόνη, αλφεντανίλη, αλπραζολάμη, βροτιζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη ενδοφλέβια, ριφαβουτίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, εβαστίνη και ρεβοξετίνη. Η σημασία της αύξησης της συγκέντρωσης και η κλινική σχέση αυτών των αλλαγών κατά την διάρκεια συγχορήγησης με ιτρακοναζόλη παραμένουν προς τεκμηρίωση.

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση ιτρακοναζόλης με AZT (ζιδοβουδίνη) και φλουβαστατίνη.

Δεν παρατηρήθηκαν επαγωγικές δράσεις της ιτρακοναζόλης στον μεταβολισμό της αιθινυλοιστραδιόλης και της 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 ιτρακοναζόλης και ιμιπραμίνης, προπρανολόλης, διαζεπάμης, σιμετιδίνης, ινδομεθακίνης, τολβουτιμίδης και σουλφαμεθαζίνης.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Σε μελέτες σε ζώα η ιτρακοναζόλη έδειξε τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Η ιτρακοναζόλη αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις) και θα πρέπει να χορηγείται στις εγκύους μόνο σε περιπτώσεις απειλητικές για την ζωή και εφ' όσον το

αναμενόμενο όφελος υπερέχει της δυνητικής βλάβης στο έμβρυο.

Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και χρησιμοποιούν ιτρακοναζόλη πρέπει να λαμβάνουν επαρκείς αντισυλληπτικές προφυλάξεις ως την επόμενη εμμηνορρυσία που θα εμφανιστεί μετά το τέλος της θεραπείας με ιτρακοναζόλη.

### Γαλουχία

Ένα πολύ μικρό ποσό ιτρακοναζόλης εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν. Η γαλουχία πρέπει να διακοπεί πριν τη λήψη ιτρακοναζόλης.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβια ιτρακοναζόλη, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικής, μεταβολικής, διατροφικής και ηπατο-χολικής φύσης.

Με βάση την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης, αναφερθεί: ομαδοποιημένες ανά οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται βάσει της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη διαβάθμιση: Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000) και πολύ σπάνιες (<1/10000) συμπεριλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών.

*Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης*

**Πολύ σπάνιες:** Υποκαλιαιμία και υπεργλυκαιμία

*Διαταραχές νευρικού συστήματος*

**Πολύ σπάνιες:** περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία και ίλιγγος.

*Καρδιακές διαταραχές*

**Πολύ σπάνιες:** συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση.

*Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές.*

**Πολύ σπάνιες:** πνευμονικό οίδημα.

*Γαστρεντερικές διαταραχές*

**Πολύ σπάνιες:** επιγαστρικό άλγος, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια και δυσκοιλιότητα.

*Ηπατοχολικές διαταραχές*

**Πολύ σπάνιες:** Οξεία θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή ηπατοτοξικότητα, ηπατίτιδα, ίκτερος, αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και χολερυθριναιμία.

*Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού*

**Πολύ σπάνιες:** Σύνδρομο Stevens-Johnson, αγγειοοίδημα, κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα και κνησμός.

*Διαταραχές συστήματος αναπαραγωγής και μαστών*

**Πολύ σπάνια:** διαταραχές εμμηνορρυσίας.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης*

**Πολύ σπάνιες:** αλλεργική αντίδραση και οίδημα.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, πρέπει να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα. Η ιτρακοναζόλη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο.

**Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: (210) 77 93 777**

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατάταξη: Αντιμυκητιασικό για συστηματική χρήση, παράγωγο τριαζόλης.  
Κωδικός ATC: **J02A C02**

Η ιτρακοναζόλη, ένα τριαζολικό παράγωγο, έχει ευρύ φάσμα δράσης κατά των ειδών *Candida* και άλλων ζυμομυκήτων, δερματοφύτων και παθογόνων μυκήτων.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ιτρακοναζόλη αναστέλλει την σύνθεση της εργοστερόλης σε κύτταρα μυκήτων. Η εργοστερόλη είναι ζωτικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης στους μύκητες. Αναστολή της σύνθεσής της τελικά καταλήγει σε αντιμυκητιασική δράση.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 200 mg ιτρακοναζόλης, η μέση κάθαρση πλάσματος είναι 312 ml/min, ο μέσος όγκος κατανομής  $V_d$  είναι 561 l και η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής είναι 33 ώρες. Η κινητική της ιτρακοναζόλης είναι ελαφρώς μη αναλογική: στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 50 και 200 mg, η κάθαρση πλάσματος της ιτρακοναζόλης μειώνεται κατά 20-25% κάθε φορά που διπλασιάζεται η δόση.

Οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (διακύμανση  $CL_{CR}$  μεταξύ 30-80 ml/min) ήταν συγκρίσιμες με αυτές που λαμβάνονταν σε υγιείς. Το πλείστον της υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνης (HP-β-CD) απεκκρίνεται στα ούρα που συλλέγονται στο διάστημα συλλογής των 120 ωρών. Μετά από μία απλή ενδοφλέβια δόση των 200 mg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $CL_{CR} < 30$  ml/min), η κάθαρση της υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνης (HP-β-CD) ελαττώθηκε κατά έξι φορές σε σύγκριση με άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της ιτρακοναζόλης στους ηλικιωμένους μετά από ενδοφλέβια ένεση δεν έχει διερευνηθεί. Γενικά, η θεραπεία σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και την συνύπαρξη άλλων παθήσεων ή άλλων φαρμακευτικών θεραπειών. Γνωρίζοντας ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αλλάζει σε σχέση με την ηλικία, πρέπει να αναμένονται αυξανόμενα επίπεδα της υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνης (HP-β-CD) αυξανόμενης της ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια).

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ σε έναν μεγάλο αριθμό μεταβολιτών. Το σημαντικότερο ένζυμο που εμπλέκεται στον ολικό μεταβολισμό της ιτρακοναζόλης είναι το CYP 3A4. Ένας από τους μεταβολίτες είναι η υδροξυ-ιτρακοναζόλη, που έχει *in vitro* συγκρίσιμη με της ιτρακοναζόλης αντιμυκητιασική δραστηριότητα. Η απέκκριση στα κόπρανα της αρχικής ιτρακοναζόλης ποικίλει μεταξύ 3-18% της δόσης. Η νεφρική απέκκριση της ιτρακοναζόλης και της υδροξυ-ιτρακοναζόλης είναι μικρότερη από το 1% της δόσης.

Χρησιμοποιώντας το σχήμα ενδοφλέβιας δοσολογίας 200 mg ιτρακοναζόλης δύο φορές ημερησίως κατά τις ημέρες 1-2, ακολουθούμενο από 200 mg μια φορά ημερησίως από την ημέρα 3 και μετά, σταθεροποιημένες συγκεντρώσεις ιτρακοναζόλης και υδροξυ-ιτρακοναζόλης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 2 και 4 ημέρες, αντίστοιχα. Τα επίπεδα της υδροξυ-ιτρακοναζόλης στο πλάσμα πριν τη δόση είναι περίπου δυο φορές υψηλότερα από αυτά της ιτρακοναζόλης.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιτρακοναζόλης είναι 99,8%. Η ιτρακοναζόλη κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς που έχουν προδιάθεση σε προσβολή από μύκητες. Οι συγκεντρώσεις σε πνεύμονες, νεφρούς, ήπαρ, οστά, στόμαχο, σπλήνα και μυς βρέθηκαν να είναι δύο ως τρεις φορές υψηλότερες σε σχέση με την αντίστοιχη συγκέντρωση στο πλάσμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα όργανα που απετέλεσαν τον κύριο στόχο της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ήταν:

- Ο φλοιός των επινεφριδίων
- Το ήπαρ
- Το σύστημα μονοπύρηνων φαγοκυττάρων (MPS)
- Διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων εκδηλούμενες ως ξανθρωματικά κύτταρα σε διάφορα όργανα.

Σε υψηλές δοσολογίες, η ιστολογική εξέταση του φλοιού των επινεφριδίων έδειξε ένα αναστρέψιμο οίδημα με κυτταρική υπερτροφία της δικτυωτής και στηλιδωτής ζώνης, που ορισμένες φορές συνοδευόταν με λέπτυνση της σπειραματικής ζώνης.

Βρέθηκαν αναστρέψιμες ηπατικές αλλαγές σε υψηλές δόσεις. Μικρές αλλαγές παρατηρήθηκαν στα κύτταρα των κολποειδών και σχηματισμός κενотоπιών των ηπατοκυττάρων, το τελευταίο υποδηλώνοντας κυτταρική δυσλειτουργία χωρίς όμως εμφανή ηπατίτιδα ή ηπατοκυτταρική νέκρωση.

Ιστολογικές αλλαγές του συστήματος μονοπύρηνων φαγοκυττάρων χαρακτηρίζονταν κυρίως από μακροφάγα με αυξημένη πρωτεϊνική ύλη σε διάφορους παρεγχυματικούς ιστούς. Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δυναμότητας της ιτρακοναζόλης.

Σε αρσενικούς αρουραίους υπήρχε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος μαλακών ιστών, που αποδίδονται σε αύξηση των μηνεοπλαστικών, χρόνιων φλεγμονωδών αντιδράσεων του συνδετικού ιστού σαν αποτέλεσμα αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και χολοστεάτωσης του συνδετικού ιστού.

#### Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς επίδρασης στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με ιτρακοναζόλη. Η ιτρακοναζόλη βρέθηκε να προκαλεί δόσοξεαρτώμενη αύξηση στην τοξικότητα κατά την κύηση, την εμβρυοτοξικότητα και την τερατογένεση στους αρουραίους και στα ποντίκια σε υψηλές δόσεις. Στους αρουραίους η τερατογένεση περιλαμβάνει σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες και στα ποντίκια εγκεφαλοκήλες και μακρογλωσσία.

Σε νεαρά σκυλιά παρατηρήθηκε γενικευμένη οστεοπενία μετά από χρόνια χορήγηση ιτρακοναζόλης.

Σε τρεις μελέτες τοξικότητας με αρουραίους, η ιτρακοναζόλη προκάλεσε οστικές ανωμαλίες. Οι προκληθείσες ανωμαλίες περιελάμβαναν μειωμένη δραστηριότητα της οστικής πλάκας, λέπτυνση της συμπαγούς ζώνης των μεγάλων οστών και αυξημένη οστική ευθραστότητα.



### Υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη (HP-β-CD)

Μελέτες τοξικότητας με απλή και επανειλημμένη χορήγηση σε αρουραίους, ποντικούς και σκύλους, έδειξε ένα ευρύ περίγραμμα ασφαλείας μετά από του στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης της HP-β-CD. Οι περισσότερες δράσεις προσαρμοστικής φύσεως (ιστολογικές αλλοιώσεις της ουροποιητικής οδού, μαλακότερη σύσταση των κοπράνων που οφείλεται στην ωσμωτική κατακράτηση ύδατος στο λεπτό έντερο, ενεργοποίηση του συστήματος μονοπύρηνων φαγοκυττάρων) και είχαν ικανή αναστρεψιμότητα. Μικρές ηπατικές αλλοιώσεις εμφανίστηκαν σε δόσεις 30 φορές περί που της προτεινόμενης δοσολογίας HP-β-CD στον άνθρωπο.

Η HP-β-CD δεν επιδρά στη γονιμότητα, δεν έχει άμεση εμβρυοτοξική και καθόλου τερατογενετική δράση και δεν είναι μεταλλαξιογόνος.

Σε μελέτη καρκινογενετικότητας στον αρουραίο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων στο λεπτό έντερο (σε 5000 mg/kg/ημέρα) και στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (από 500 mg/kg/ημέρα).

Η ανάπτυξη των παγκρεατικών όγκων σχετίζεται με την μιταγόνο δράση της χολεκυστοκινίνης στους αρουραίους. Αυτό το εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε μελέτη καρκινογενετικότητας στα ποντίκια, ούτε σε 12μηνη μελέτη τοξικότητας σε σκύλους ή σε μία 2 ετών μελέτη τοξικότητας σε θηλυκούς πιθήκους cynomolgus. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η χολεκυστοκινίνη έχει μιτογόνο δράση στον άνθρωπο. Βάσει συγκρίσεων ως προς την επιφάνεια του σώματος, η έκθεση των ανθρώπων σε HP-β-CD στη συνιστώμενη κλινική δόση του πόσιμο διαλύματος ιτρακοναζόλης είναι περίπου ισοδύναμη με 1,7 φορές την έκθεση στην χαμηλότερη δόση στη μελέτη με τους αρουραίους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, hydrochloric acid (concentrated), propylene glycol, sodium hydroxide, water for injections.

### Σύνθεση διαλύτη 0,9% Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο:

Sodium chloride, water for injections

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Micronazol πρέπει να διαλύεται μόνον σε 50 ml ενέσιμου χλωριούχου νατρίου 0,9% που διατίθεται με το προϊόν.

Το ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9% είναι συμβατό με μεγάλο φάσμα φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου και του Micronazol.

Η ιτρακοναζόλη έχει την ιδιότητα να καθιζάνει όταν το φάρμακο αραιώνεται σε διαλύματα διαφορετικά από τα 50 ml ενέσιμου χλωριούχου νατρίου 0,9% που υπάρχουν στη συσκευασία.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Διάρκεια ζωής συσκευασμένου: 2 χρόνια

Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9%: 2 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανάμιξη: 24 ώρες

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Micronazol: Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσεται εντός του αρχικού περιέκτη.

Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9%: Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C. Να μην καταψύχεται.

Διάλυμα μετά την ανάμιξη: Να προστατεύεται από το άμεσο ηλιακό φως. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν την χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2° έως 8°C, εκτός εάν η ανάμιξη έχει γίνει σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Micronazol: Σιλικοναρισμένη φύσιγγα από ύαλο τύπου I των 25 ml που περιέχει 250 mg ιτρακοναζόλης.

0,9% Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο: Γυάλινη φιάλη ονομαστικού όγκου 100 ml που περιέχει 52 με 56 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%.

#### **6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Μόνο για μια χρήση. Μετά το άνοιγμα της φύσιγγας, το διάλυμα που δε χορηγείται πρέπει να απορρίπτεται.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Pharma Line A.E.**

Θ.Πεταλά 41, 14343 Ν. Χαλκηδόνα

Τηλ.: 210-2502021

Fax.: 210-2502010

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

49419/22.8.2005

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

22.8.2005

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

22.8.2005