



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

Δ/ση: Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ
Τηλέφωνο: 6545525-7

Αθήνα, 19-11-2002
Αριθμός Πρωτ.: 43204

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ITRACONAZOLE**.

Έχοντες υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Την υπ’ αριθμ. 19351/1-7-2002 μεταβίβαση αρμοδιοτήτων στους Δ/ντες του ΕΟΦ,
- γ. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-431/12-10-2001

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ITRACONAZOLE**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

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 ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.
- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση σε ασθενείς HIV θετικούς
- Ενδημικές μυκητιάσεις: ιστοπλάσμωση, βλαστομύκωση, παρακοκκιδιοδομύκωση.

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

- Προφυλακτικά: για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή προφύλαξη της ιστοπλάσμωσης σε ασθενείς 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 ανοσοκατασταλαμένων 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.

Συστηματικές μυκητιάσεις

(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-μηνιγγιδική κρυπτοκόκκωση	200mg εφάπαξ ημερησίως.	2 μήνες-1 έτος	Δεν είναι φάρμακο πρώτης επιλογής. Για θεραπεία συντήρησης 200mg/12ωρο, εφ' όρου ζωής
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	200mg/12ωρο	4-6 εβδομάδες	
Ιστοπλάσμωση	200mg εφάπαξ 200mg, 2 φορές την ημέρα	8 μήνες	
Σποροτρίχωση	100mg εφάπαξ	3-12 μήνες	
Παρακοκκιδιοδομύκωση	100mg εφάπαξ	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 λανθάνουσα 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 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 ιπρακοναζόλη θα πρέπει να διακοπεί.

- Οι αναστολές διαύλων ασβεστίου μπορεί να έχουν αρνητική ινοτρόπο δράση, η οποία μπορεί να προστίθεται σε αυτή της ιπρακοναζόλης. Η ιπρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ιπρακοναζόλης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου.
- Η ιπρακοναζόλη 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 ιπρακοναζόλης 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 ιπρακοναζόλης. Ασθενείς με αχλωρυδρία, ορισμένοι ασθενείς με AIDS ή ασθενείς που λαμβάνουν αναστολές της γαστρικής έκκρισης (π.χ. H₂-ανταγωνιστές, αναστολές της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να λαμβάνουν την ιπρακοναζόλη μαζί με ποτό που περιέχει ανθρακικό (τύπου Cola).
- Παιδιατρική χρήση: Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιπρακοναζόλης 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 τους δυνητικούς κινδύνους.
- Νεφρική ανεπάρκεια: Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της από τους στόματος χορηγούμενης ιπρακοναζόλης με καψάκια ιπρακοναζόλης παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της ιπρακοναζόλης 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 ιδιοσυγκρασικής ηπατίτιδας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν ιπρακοναζόλη.
- Ηπατική ανεπάρκεια: η ιπρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Η τελική ημιπερίοδος ζωής της ιπρακοναζόλης σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι ελαφρώς παρατεταμένη. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιπρακοναζόλης είναι ελαφρώς μειωμένη σε κίρρωτικούς ασθενείς. Συνιστάται να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις της ιπρακοναζόλης στο πλάσμα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία, όταν απαιτείται.
- Εάν εμφανισθεί νευροπάθεια που μπορεί να αποδίδεται στην χρήση της ιπρακοναζόλης, η

θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

- Σε HIV θετικούς αρρώστους η συχνά προϋπάρχουσα υποχλωρωδρία 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 και κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη.

2. Επίδραση της ιτρακοναζόλης στο 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 αναγωγής (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 συγχωρηγώσεως 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 συγχορήγηση 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 στο 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 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 υποκαλαιμίας, 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 αιμοδιύλιση.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J02AC02

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης είναι μέγιστη 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 τρίμηνης 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 μυς βρέθηκαν να είναι 2-3 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες του πλάσματος.

Τα θεραπευτικά επίπεδα στον κολπικό 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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε 1ml περιέχει 10mg Ιτρακοναζόλη

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το πόσιμο διάλυμα ιτρακοναζόλης ενδείκνυται για την θεραπεία στοματικής και/ή οισοφαγικής καντιντίασης σε ασθενείς με HIV (+) .

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για καλύτερη απορρόφηση, το πόσιμο διάλυμα ιπρακοναζόλης πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή. Το διάλυμα θα πρέπει να ανακινείται σε όλη τη στοματική κοιλότητα (περίπου 20 δευτερόλεπτα) πριν την κατάποση. Δεν πρέπει να ξεπλένεται το στόμα μετά την κατάποση (οι ασθενείς πρέπει να μην λαμβάνουν τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά την λήψη).

- Θεραπεία της στοματικής και/ή οισοφαγικής καντιντίασης:

200mg (2 δοσομετρικές μεζούρες) την ημέρα σε δύο λήψεις ή εναλλακτικά σε μία λήψη, για 1 εβδομάδα. Αν δεν σημειωθεί αποτέλεσμα μετά 1 εβδομάδα, η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί για 1 εβδομάδα επιπλέον.

-Θεραπεία στοματικής και/ή οισοφαγικής καντιντίασης ανθεκτικής στην φλουκοναζόλη:

100 ως 200 mg (1-2 δοσομετρικές μεζούρες) 2 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες. Αν δεν σημειωθεί αποτέλεσμα μέσα σε 2 εβδομάδες, η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί για 2 εβδομάδες επιπλέον. Αν δεν υπάρξουν σημεία βελτίωσης, η ημερήσια δόση των 400mg δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 14 ημέρες.

Παιδιατρική χρήση: Βλέπε παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση».

Χρήση σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: **Βλέπε παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση».**

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 προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Σε μελέτη υγιών εθελοντών με την ενέσιμη μορφή ιπρακοναζόλης 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 λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια ίσως θα πρέπει να παρακολουθούνται.
- Η ιπρακοναζόλη έχει προκαλέσει αρνητική ινοτρόπο δράση και έχει συσχετισθεί με αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ιπρακοναζόλη 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 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 ιπρακοναζόλη θα πρέπει να διακοπεί.
- 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 συγχορήγηση 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).
- 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 αχλωρυδρία, 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 τους δυνητικούς κινδύνους.
- 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.
- Χρήση στους ηλικιωμένους: επειδή τα κλινικά στοιχεία όσον αφορά στη χρήση του πόσιμου διαλύματος σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα, συνιστάται η χρήση του πόσιμου διαλύματος στους ασθενείς αυτούς μόνο αν τα προσδοκώμενα οφέλη υπερβαίνουν τους ενδεχόμενους κινδύνους.
- Νεφρική ανεπάρκεια: Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της από τους στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης με καψάκια ιτρακοναζόλης παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το ίδιο μπορεί να συμβεί με το πόσιμο διάλυμα. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα και ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί αναγκαίο.
- Ανοσοκατασταλμένοι χωρίς HIV (+): Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν παρά μόνο προκαταρκτικά δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς.
- 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 ιδιοσυγκρασικής 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 υποχλωρωδρία μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου.
- 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

4. 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 και κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη.

5. Επίδραση της ιτρακοναζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων:

5.1 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 το στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, δοφετιλίδη, κινιδίνη, πιμοζίδη, και μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (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 αντνεοπλασματικά 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 ιρακοναζόλης. Η ιρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ιρακοναζόλης 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.

5.2 Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της ιρακοναζόλης με AZT (zidovudine). Δεν έχουν παρατηρηθεί επαγωγικές επιδράσεις της ιρακοναζόλης στο μεταβολισμό της αιθινυλοιστραδιόλης και νορεθιστερόνης.

6. Επίδραση στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες:

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χορήγηση κατά την κύηση

Η χορήγηση υψηλών δόσεων ιρακοναζόλης 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 ιρακοναζόλης σε εγκύους γυναίκες, διότι η χρήση του σε αυτές αντενδίδνεται. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιρακοναζόλη μέχρι την επόμενη έμμηνου ρύση που ακολουθεί μετά το τέλος της θεραπείας με ιρακοναζόλη.

Χορήγηση κατά τη γαλουχία

Ένα μικρό ποσοστό ιρακοναζόλης απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ασθενής δεν πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιρακοναζόλη.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση πόσιμου διαλύματος ιρακοναζόλης:

- Οι συχνότερες ήταν γαστρεντερικής προέλευσης, όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος και έμετος. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μικρότερη συχνότητα, περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, ζάλη και αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση των καψακίων ιρακοναζόλης:

- Οι συχνότερες ήταν γαστρεντερικής προέλευσης, όπως δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακά άλγη και δυσκοιλιότητα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μικρότερη συχνότητα, περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αναστρέψιμες αυξήσεις ηπατικών ενζύμων, ανωμαλίες του εμμήνου κύκλου, ζάλη και αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση και

αγγειοίδημα). Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας και συνδρόμου Stevens-Johnson.

- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οιδήματος, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικού οιδήματος.
- Ειδικότερα σε περίπτωση παρατεταμένης συνεχούς θεραπείας (περίπου 1 μήνα) ασθενών έχουν παρατηρηθεί 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 εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα. Μπορεί να γίνει πλύση στομάχου μέσα στην πρώτη ώρα από τη λήψη. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας αν αυτό κριθεί απαραίτητο. Η ιτρακοναζόλη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J02A, C02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: (Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, τριαζολικά παράγωγα).

Η ιτρακοναζόλη είναι ένα τριαζολικό παράγωγο με ευρύ φάσμα δράσης. Αναφορικά με τα είδη *Candida* η δράση της περιλαμβάνει τα *C. albicans*, *C. glabrata* και *C. krusei*.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η ιτρακοναζόλη παρεμποδίζει την σύνθεση της εργοστερόλης στα κύτταρα του μύκητα. Η εργοστερόλη είναι ένα ζωτικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Η παρεμπόδιση της σύνθεσης της εργοστερόλης τελικά καταλήγει σε αντιμυκητιασική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης είναι μέγιστη όταν το φάρμακο λαμβάνεται χωρίς τροφή. Κατά τη χρόνια χορήγηση η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά 1-2 εβδομάδες. Τα ανώτατα επίπεδα στο πλάσμα παρατηρούνται 2 ώρες (χωρίς τροφή για τουλάχιστον 2 ώρες) ως 5 ώρες (με τροφή) μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά την επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσης την ημέρα 200mg ιτρακοναζόλης χωρίς τροφή, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στην σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαίνονται μεταξύ 1 και 2 μg/ml (από το κατώτατο ως το ανώτατο επίπεδο). Όταν το πόσιμο διάλυμα λαμβάνεται με τροφή, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 25% χαμηλότερες.

Η σύνδεση της ιτρακοναζόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99,8%. Η ιτρακοναζόλη παρουσιάζει ευρεία κατανομή στους ιστούς που υπόκεινται σε εισβολή μυκήτων. Οι συγκεντρώσεις στους πνεύμονες, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στα οστά, στον στόμαχο, στον σπλήνα και στους μύς είναι 2-3 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις του πλάσματος.

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, σε μεγάλο αριθμό μεταβολιτών. Ένας από τους μεταβολίτες είναι η υδροξυ-ιτρακοναζόλη η οποία έχει *in vitro* παρόμοια αντιμυκητιασική δράση με την ιτρακοναζόλη. Τα επίπεδα συγκεντρώσεων στο πλάσμα της υδροξυ-ιτρακοναζόλης είναι περίπου διπλάσια από αυτά της ιτρακοναζόλης.

Μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις από το στόμα, η αποβολή της ιπρακοναζόλης από τα πλάσμα είναι διφασική με τελικό χρόνο ημιζωής 1,5 ημέρες. Η αποβολή του αρχικού φαρμάκου μέσω των κοπράνων κυμαίνεται από 3-18% της δόσης. Η νεφρική απέκκριση του αρχικού φαρμάκου είναι μικρότερη από 0,03% της δόσης. Περίπου 35% της δόσης απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών στα ούρα μέσα σε 1 εβδομάδα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη (HP-β-CD) (έκδοχο):

Μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους έδειξαν ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας μετά από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση της HP-β-CD. Οι περισσότερες ενέργειες ήταν ρυθμιστικής φύσης (ιστολογικές αλλαγές στην ουροποιητική οδό, ενυδάτωση των κοπράνων που σχετίζεται με την ισοωσμωτική κατακράτηση του ύδατος στο παχύ έντερο, ενεργοποίηση του μονοπυρηνικού φαγοκυτταρικού συστήματος) και έδειξαν καλή αναστρεψιμότητα. Μικρές ηπατικές αλλαγές εμφανίσθηκαν σε δόσεις περίπου 30 φορές της προτεινόμενης δόσης της HP-β-CD στον άνθρωπο.

Η HP-β-CD δεν επιδρά στην γονιμότητα, δεν εμφανίζει άμεση εμβρυοτοξική, και τερατογόνο δράση και δεν είναι μεταλλαξιογόνος.

Σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων στο παχύ έντερο (σε 500mg/kg/ημέρα) και στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (από 500/mg/kg/ημέρα).

Η ανάπτυξη παγκρεατικών όγκων σχετίζεται με την μιτογόνο δράση της χολεκυστοκινίνης σε αρουραίους. Αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε σε μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, ούτε σε 12μηνη μελέτη τοξικότητας σε σκύλους ή σε μια 2ετή μελέτη τοξικότητας σε θηλυκούς πιθήκους cynomolgus. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χολεκυστοκινίνη έχει μιτογενή δράση στον άνθρωπο. Συγκρίνοντας με βάση τη σωματική επιφάνεια, η έκθεση σε ανθρώπους της HP-β-CD στην συνιστώμενη κλινική δόση του πόσιμου διαλύματος ιπρακοναζόλης, είναι περίπου ισοδύναμη με 1,7 φορές την έκθεση στην χαμηλότερη δόση στην μελέτη με αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, hydrochloric acid, propylene glycol, sodium hydroxide, sodium saccharin dihydrate, sorbitol, cherry flavour 1, cherry flavour 2, caramel, water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

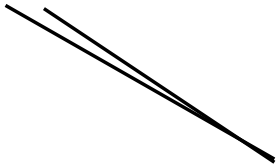
6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ



--	--

