

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SPORANOX® 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila Sporanox vsebuje 100 mg itrakonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje največ 176,64 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula, sestavljena iz neprozornega modrega dela in prozornega rožnatega dela, velikosti 0. Vsebuje obložene sladkorne pelete v barvi smetane.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SPORANOX trde kapsule je indicirano za:

- **ginekološke indikacije:** vulvovaginalne kandidiaze
- **dermatološko/oftalmološke indikacije:** pityriasis versicolor, dermatomikoze (vključno z močno keratiniziranimi predeli kot pri plantarni dermatofitiji stopal in palmarni dermatofitiji rok), glivični keratitis in oralno kandidiazo
- **onihomikoze** povzročene z dermatofiti ali kvasovkami ali obojimi
- **sistemske mikoze:** samo pri naslednjih glivičnih okužbah: sistemska aspergiloza in kandidiaza, kriptokokoza (za zdravljenje bolnikov z oslABLJENIM imunskim sistemom, ki imajo kriptokokoza, in za zdravljenje vseh bolnikov, ki imajo kriptokokoza osrednjega živčevja, a le v primerih kadar je prva linija zdravljenja ocenjena kot neprimerna ali ni bila učinkovita), histoplazmoza, sporotrihoza (vključno z limfokutano/kutano in ekstrakutano), parakokcidiodomikoza, blastomikoza in kromomikoza.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Da bi zagotovili optimalno absorpcijo, je treba zdravilo SPORANOX trde kapsule jemati takoj po obroku.

Kapsulo je treba pogoltniti celo.

| INDIKACIJA | ODMEREK | TRAJANJE ZDRAVLJENJA |
|---|---------------------------------|-----------------------|
| ginekološka indikacija | | |
| – vulvovaginalna kandidiaza | 2 × 200 mg ali 1 × 200 mg | 1 dan ali 3 dni |
| dermatološke/oftalmološke indikacije | | |
| – pityriasis versicolor | 2 × 100 mg ali 1 × 200 mg | 5 – 7 dni |

| | | |
|--|---------------------------------|--|
| – dermatomikoze | 1 × 100 mg ali 1 × 200 mg | 15 dni ali 7 dni |
| Dermatomikoze na močno keratiziranih predelih kot pri plantarni dermatofitiji stopal in palmarni dermatofitiji rok | 2 × 200 mg ali 1 × 100 mg | 7 dni ali 30 dni |
| – oralna kandidiaza | 1 × 100 mg | 15 dni |
| Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (nevtropenija, aids, po transplantaciji organa) je lahko biološka uporabnost itraconazola znižana. V tem primeru smemo odmerek podvojiti. | | |
| nohti: zdravnik se bo glede na vaše osebne potrebe odločil za kontinuirano ali ciklično (pulzno) zdravljenje | | |
| – glivični keratitis | 2 × 100 mg ali 1 × 200 mg | 21 dni Trajanje zdravljenja je treba prilagoditi kliničnemu odgovoru. |

- onihomikoze se zdravijo s pulzno terapijo

Pulzno zdravljenje sestoji iz 2 kapsul dvakrat na dan v času enega tedna, ki mu vedno sledi 3-tedenski presledek brez zdravljenja.

Za okužbe nohtov na rokah se priporočata dve pulzni terapiji, za okužbe nohtov na nogah pa tri pulzne terapije.

Klinični odgovor postane jasen, ko noht ponovno zraste po prekinitvi zdravljenja.

| mesto okužbe | 1.teden | 2.teden | 3.teden | 4.teden | 5.teden | 6.teden | 7.teden | 8.teden | 9.teden |
|---|---------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|---------|
| nohti na nogah, skupaj z nohti na rokah ali brez njih | pulz 1 | tedni brez itraconazola | | | pulz 2 | tedni brez itraconazola | | | pulz 3 |
| samo nohti na rokah | pulz 1 | tedni brez itraconazola | | | pulz 2 | | | | |

ALI

kontinuirano zdravljenje: dve kapsuli na dan (1 × 200 mg) 3 mesece.

Izločanje itraconazola iz kože in nohtnega tkiva je počasnejše kot iz plazme. Optimalni klinični in mikološki učinek se doseže 2 do 4 tedne po prenehanju zdravljenja kožnih okužb, ter 6 do 9 mesecev po prenehanju zdravljenja okužb nohtov.

| INDIKACIJA | ODMEREK | POVPREČNO TRAJANJE ZDRAVLJENJA | PRIPOMBE |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---|
| aspergiloza | 1 × 200 mg | 2-5 mesecev | v primeru invazivne ali razširjene okužbe povečajte odmerek na 2 × 200 mg |
| kandidiaza | 1 × 100 – 200 mg | 3 tedni – 7 mesecev | |
| kriptokokoza (razen kriptokoknega meningitisa) | 1 × 200 mg | 2 meseca – 1 leto | |
| kriptokokni meningitis (zdravljenje) | 2 × 200 mg | 2 meseca – 1 leto | |
| histoplazmoza | 1 × 200 mg do 2 × 200 mg | 8 mesecev | |
| parakokcidioidomikoza | 1 × 100 mg | 6 mesecev | |
| kromomikoza | 1 × 200 mg | 6 mesecev | |
| blastomikoza | 1 × 100 mg do | 6 mesecev | |

| | | | |
|------------------------------------|--|---------------|--|
| | 2 × 200 mg | | |
| limfokutana in kutana sporotrihoza | 1 × 100 – 200 mg (lokalizirane lezije) ali 2 × 200 mg (obsežne lezije) | 3 – 6 mesecev | |
| ekstrakutana sporotrihoza | 2 × 200 mg | 12 mesecev | |

Pediatrična populacija

Klinični podatki o uporabi zdravila SPORANOX trde kapsule pri otrocih so pomanjkljivi, zato uporaba pri njih ni priporočljiva, razen če pričakovana korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro jeter so na voljo pomanjkljivi podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro ledvic so na voljo pomanjkljivi podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na itraconazol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Med zdravljenjem z zdravilom SPORANOX trde kapsule je kontraindicirano jemanje (glejte tudi poglavje 4.5):
 - učinkovin, ki jih presnovi CYP3A4 in lahko podaljšajo QT interval npr.: astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimoziid, kinidin, sertindol in terfenadin. Pri sočasnem jemanju lahko pride do povečanih koncentracij navedenih učinkovin, kar lahko povzroči podaljšanje QT intervala, redko pa se pojavi torsade de pointes
 - zaviralcev HMG-CoA reduktaze, kot so atorvastatin simvastatin in lovastatin, ki jih presnavlja CYP3A4
 - triazolama in peroralnega midazolama
 - alkaloidov ergot npr.: dihidroergotamina, ergometrina (ergonovin), ergotamina in metilergometrina (metilergonovin)
 - eletriptana
 - nizoldipina.
- Zdravila SPORANOX trde kapsule se ne sme dajati bolnikom z znano boleznijo srčnega prekata, npr. s kongestivnim srčnim popuščanjem ali s kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, razen za zdravljenje okužb, ki ogrožajo življenje ali drugih nevarnih okužb (glejte poglavje 4.4).
- Zdravila SPORANOX trde kapsule se ne sme uporabljati med nosečnostjo (razen v primerih, ko je ogroženo življenje) (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki jemljejo zdravilo SPORANOX trde kapsule, morajo uporabljati primerno kontracepcijo tudi po končanem zdravljenju do naslednjega menstruacijskega cikla.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navzkrižna preobčutljivost

O navzkrižni preobčutljivosti med itraconazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovalnju zdravila SPORANOX trde kapsule bolnikom, preobčuljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Vpliv na srce

V raziskavi na zdravih prostovoljcih so pri intravensko danem zdravilu SPORANOX opazili prehodno asimptomatsko znižanje iztisne frakcije levega prekata, ki je izginilo pred naslednjo infuzijo. Kliničen pomen teh ugotovitev za peroralne oblike ni znan.

Ugotovljeno je bilo, da ima itrakonazol negativen inotropni učinek, zdravilo SPORANOX pa so povezovali s poročili o kongestivni odpovedi srca. Spontana poročila o srčnem popuščanju so pri celokupnem dnevnem odmerku 400 mg pogostejša kot pri nižjih odmerkih. To nakazuje na verjetnost povezave med tveganjem za pojav srčnega popuščanja in večjimi celokupnimi dnevnimi odmerki itrakonazola.

Zdravila SPORANOX trde kapsule se ne sme uporabljati pri bolnikih s kongestivno boleznijo srca ali kongestivno boleznijo v anamnezi, če korist očitno ne odtehta tveganja. Ta individualna ocena koristi/tveganja naj upošteva tudi dejavnike, kot je resnost indikacije, odmerjanje (celokupni dnevni odmerki), ter dejavnike tveganja za nastanek kongestivne odpovedi srca pri posameznikih. Ti dejavniki tveganja vključujejo bolezen srca, kot so ishemična bolezen srca in bolezen srčnih zaklopk; klinično pomembno pljučno bolezen, kot je kronična obstruktivna bolezen pljuč ter odpoved ledvic in druga edematozna obolenja. Te bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih kongestivne odpovedi srca, jih premišljeno zdraviti ter med zdravljenjem skrbno spremljati ter ugotavljati znake in simptome morebitne kongestivne srčne odpovedi. Če se pojavijo tovrstni znaki ali simptomi med zdravljenjem, je treba prenehati dajati zdravilo SPORANOX trde kapsule.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov utegnejo imeti negativne inotropne učinke, ki se lahko dodajo učinkom itrakonazola. Itrakonazol lahko tudi zavira presnovo zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Zaradi povečanega tveganja za pojav kongestivnega srčnega popuščanja je potrebna previdnost pri sočasni uporabi itrakonazola in zaviralcev kalcijevih kanalčkov (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na jetra

Pri uporabi zdravila SPORANOX so poročali o zelo redkih primerih hude hepatotoksičnosti, vključno z nekaj primeri smrtne akutne odpovedi jeter. V večini teh primerov je šlo za bolnike, z jetrno boleznijo, bolnike, ki so bili zdravljeni za sistemske indikacije, so imeli druge pomembne bolezni in/ali so jemali druga hepatotoksična zdravila. Pri nekaterih bolnikih ni bilo jasnih dejavnikov tveganja za jetrno bolezen. Nekateri primeri so se pojavili v prvem mesecu zdravljenja, nekateri celo v prvem tednu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom SPORANOX, je lahko potrebno spremljanje delovanja jeter. Takšnim bolnikom morate naročiti, naj v primeru znakov ali simptomov, ki kažejo na hepatitis (npr. anoreksija, navzea, bruhanje, utrujenost, trebušne bolečine ali temen urin) nemudoma obiščejo zdravnika. Pri njih morate takoj prekiniti zdravljenje in opraviti preiskave delovanja jeter. Bolnikov z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov, aktivno jetrno boleznijo ali tistih, ki so imeli hepatotoksične učinke drugih zdravil, ne smete zdraviti s tem zdravilom, če pričakovana korist zdravljenja ni večja od tveganja za okvaro jeter. V vseh takšnih primerih je potrebno spremljanje vrednosti jetrnih encimov v krvi.

Zmanjšanje kislosti želodčnega soka

Absorpcija itrakonazola je motena, kadar je kislost želodčnega soka zmanjšana. Če bolniki prejemajo zdravila, ki nevtralizirajo kislost želodčnega soka (npr. aluminijev hidroksid), naj jih jemljejo vsaj dve uri po zaužitju zdravila SPORANOX trde kapsule. Bolnikom z aklorhidrijo, npr. nekaterim bolnikom z AIDSom in tistim, ki prejemajo zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline (npr. H₂-antagonisti, zaviralci protonske črpalke), priporočamo zaužitje zdravila SPORANOX trde kapsule z gaziranimi pijačami.

Pediatrična populacija

Ker so na voljo samo pomanjkljivi klinični podatki o uporabi zdravila SPORANOX trde kapsule pri otrocih, se zdravilo SPORANOX trde kapsule ne sme uporabljati pri otrocih, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje.

Starejši

Ker so na voljo samo pomanjkljivi klinični podatki o uporabi zdravila SPORANOX trde kapsule pri starejših bolnikih, se zdravilo SPORANOX trde kapsule ne sme uporabljati pri teh bolnikih, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje.

Okvara jeter

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z boleznijo jeter so na voljo pomanjkljivi podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z boleznijo ledvic so na voljo pomanjkljivi podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z boleznijo ledvic je potrebna previdnost. Po peroralni uporabi itraconazola pri bolnikih z okvaro ledvic je njegova biološka uporabnost lahko manjša. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Izguba sluha

Pri bolnikih, ki so prejeli itraconazol so poročali o prehodni ali trajni izgubi sluha. V več poročilih je bila vključena sočasna uporaba s kinidinom, ki je kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Izguba sluha se ponavlja po prenehanju terapije popravi, vendar lahko pri nekaterih bolnikih traja dlje časa.

Bolniki z zmanjšanim imunskim odzivom

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom (bolniki z nevtropenijo, AIDSom ali po presaditvi organov) se biološka uporabnost zdravila SPORANOX trde kapsule lahko zmanjša, zato je treba pri teh bolnikih odmerke prilagajati na osnovi kliničnega odgovora.

Bolniki z življenje ogrožujočimi, sistemskimi glivičnimi okužbami

Za začetek zdravljenja življenje ogrožujočih, sistemskih glivičnih okužb uporaba zdravila SPORANOX trde kapsule ni priporočljiva zaradi njihovih farmakokinetičnih lastnosti (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z AIDS

Pri bolnikih z AIDSom, ki so bili zdravljeni zaradi sistemskih glivičnih okužb kot so sporotrihoza, blastomikoza, histoplazmoza ali kriptokokoza (meningealna ali ne) in pri katerih obstaja tveganje za ponovitev okužbe, mora zdravnik oceniti potrebo po vzdrževalnem zdravljenju.

Nevropatija

Če se pojavi nevropatija, ki bi bila lahko posledica jemanja zdravila SPORANOX trde kapsule, je treba zdravljenje prekiniti.

Navzkrižna odpornost

Kadar sumimo, da je pri sistemski kandidozi prišlo do okužbe s sevi *Candida spp.*, ki so odporni na flukonazol, ne smemo predvidevati, da so občutljivi na itraconazol. Pred začetkom zdravljenja z itraconazolom je potrebno preizkusiti njihovo občutljivost.

Verjetnost interakcij

Zdravilo SPORANOX lahko povzroči klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Itraconazol se ne sme uporabljati še dva tedna po prenehanju zdravljenja z induktorji CYP 3A4 (rifampicin, rifabutin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, *Hypericum perforatum* (šentjanževka)). Uporaba teh zdravil skupaj z itraconazolom lahko vodi do koncentracij itraconazola, ki so nižje od terapevtskih in posledično do neučinkovitosti zdravljenja.

Motnje presnove ogljikovih hidratov

Bolniki z redkimi dednimi motnjami kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

1. Zdravila, ki vplivajo na absorpcijo itraconazola

Zdravila, ki zmanjšajo kislost želodčnega soka, zmanjšajo absorpcijo itraconazola iz zdravila SPORANOX trde kapsule (glejte poglavje 4.4).

2. Zdravila, ki vplivajo na presnovo itraconazola

Itrakonazol se večinoma presnovi preko citokroma CYP3A4. Raziskave o medsebojnem učinkovanju zdravil so bile opravljene z rifampicinom, rifabutinom in fenitoinom, ki so močni induktorji CYP3A4. Ker je bila v teh raziskavah biološka uporabnost itrakonazola in hidroksi-itakonazola zmanjšana do take mere, da je bila ogrožena njuna učinkovitost, se ne priporoča sočasna uporaba itrakonazola in teh močnih encimskih induktorjev. Na voljo ni rezultatov raziskav za druga zdravila, ki inducirajo encime, kot so karbamazepin, *Hypericum perforatum* (šentjanževka), fenobarbital in izoniazid, vendar pa lahko pričakujemo podoben učinek.

Močni zaviralci tega encima, kot so ritonavir, indinavir, klaritromicin in eritromicin lahko povečajo biološko uporabnost itrakonazola.

3. Učinek itrakonazola na presnovo drugih zdravil

3.1 Itrakonazol lahko zavira presnavljanje zdravil, ki jih presnovijo encimi iz skupine citokroma 3A. Posledica tega je lahko zvečanje in/ali podaljšanje njihovih učinkov, vključno z neželenimi učinki. Če se uporablja z drugimi zdravili je treba preveriti pot presnove sočasno uporabljenega zdravila. Po prekinitvi zdravljenja koncentracija itrakonazola v plazmi postopno pada v odvisnosti od odmerka in trajanja zdravljenja (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pri sočasni uporabi drugih zdravil, katerih presnovo lahko itrakonazol zavira.

Takšni primeri so:

Zdravila, ki so kontraindicirana skupaj z itrakonazolom:

- astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozid, kinidin, sertindol in terfenadin so kontraindicirani z zdravilom SPORANOX, ker lahko sočasno jemanje povzroči povišane plazemske koncentracije navedenih učinkovin, kar lahko vodi v podaljšanje QT intervala in redko se lahko pojavi torsade de pointes
- zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4 kot so atorvastatin, lovastatin in simvastatin
- triazolam in peroralni midazolam
- alkaloidi ergot, na primer dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin in metilergometrin (metilergonovin)
- eletriptan
- nizoldipin.

Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju itrakonazola in zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaradi povečane nevarnosti kongestivne srčne odpovedi. Zaradi mogočih farmakokinetičnih interakcij, povezanih z encimom za metabolizem zdravil CYP3A4 utegnejo zaviralci kalcijevih kanalčkov imeti negativne inotropne učinke, ki se lahko dodajo učinkom itrakonazola.

Zdravila, ki se morajo uporabljati previdno in katerih koncentracije v plazmi, delovanje in neželene učinke je treba nadzorovati. Po potrebi je treba zmanjšati odmerke, kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z itrakonazolom:

- peroralni antikoagulanti
- zaviralci HIV proteaz, npr. ritonavir, indinavir in sakvinavir
- nekatera zdravila za zdravljenje tumorjev, kot so alkaloidi rožnatega zimzelena, busulfan, docetaksel ter trimetreksat
- kalcijevi antagonisti, ki jih presnovi CYP3A4, kot so dihidropiridini in verapamil
- nekatera imunosupresivna zdravila: ciklosporin, takrolimus ter rapamicin (poznani tudi kot sirolimus)
- določeni glukokortikosteroidi, kot budezonid, dexametazon, flutikazon in metilprednizolon
- digoksin (preko inhibicije P-glikoproteina)
- druga zdravila: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, cilostazol, dizopiramid, ebastin, fentanil, halofantrin, intravensko dani midazolam, reboksetin, repaglinid, rifabutin.

3.2 Med itrakonazolom in zidovudinom (AZT) ter fluvastatinom ni bilo opaznih interakcij.

Prav tako niso opazili induksijskih učinkov itrakonazola na presnovo etinilestradiola in noretisterona.

4. Vpliv na vezavo na plazemske proteine

Raziskave *in vitro* so pokazale, da ni interakcij, ki bi vplivale na vezavo na plazemske beljakovine med itrakonazolom in imipraminom, propranololom, diazepamom, cimetidinom, indometacinom, tolbutamidom ter sulfametazinom.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila SPORANOX ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in morebitna korist odtehta možne škodljive učinke za plod (glejte poglavje 4.3).

Študije na živalih z itrakonazolom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi zdravila SPORANOX pri nosečnicah ni veliko. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih kongenitalnih anomalij. Ti primeri vključujejo malformacije skeleta, urogenitalnega trakta, srčnožilne, oftalmološke in tudi kromosomske in multiple malformacije. Vzročna povezava z zdravilom SPORANOX ni bila dokazana.

Epidemiološki podatki o izpostavljenosti zdravilu SPORANOX med prvim trimesečjem nosečnosti – predvsem pri bolnicah, ki so zdravilo SPORANOX jemale kratkoročno, za zdravljenje vulvovaginalne kandidoze – niso pokazali povečanega tveganja za malformacije v primerjavi s kontrolno skupino, ki ni bila izpostavljena nobenemu teratogenu.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi, ki jemljejo zdravilo SPORANOX trde kapsule morajo uporabljati kontracepcijo. Z ustrežno kontracepcijo morajo nadaljevati do naslednjega menstruacijskega ciklusa, ki sledi prenehanju jemanja zdravila SPORANOX.

Dojenje

V materino mleko se izločijo le zelo majhne količine itrakonazola. Pri ženskah, ki dojijo, je treba torej pretehtati morebitne prednosti zdravila SPORANOX trde kapsule v primerjavi z možnim tveganjem. Če obstaja dvom, naj bolnica ne doji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji in upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko v določenih primerih pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, motnje vida, in izguba sluha (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so bili poročani v kliničnih preskušanjih zdravila SPORANOX trde kapsule ali v obdobju trženja zdravila (za vse farmacevtske oblike zdravila SPORANOX).

V kliničnih preskušanjih, v katera je bilo vključenih 2.104 bolnikov, zdravljenih z itrakonazolom zaradi dermatomikoz in onihomikoz, so najpogosteje poročali o prebavnih, jetrnih in kožnih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so navedeni v spodnji tabeli po organskih sistemih. Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Neželeni učinki | |
|---|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| redki | levkopenija |
| neznana | nevtropenija, trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| občasni | preobčutljivost* |
| neznana | anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, angionevrotični edem, serumska bolezen |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| neznana | hipokaliemija, hipertrigliceridemija |
| Bolezni živčevja | |
| občasni | glavobol, omotica, parestezija, |
| redki | hipestezija |
| neznana | periferna nevropatija* |

| | |
|--|---|
| Očesne bolezni | |
| redki | motnje vida, |
| neznana | zamegljen in dvojni vid |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |
| redki | tinitus |
| neznana | prehodna ali trajna izguba sluha* |
| Srčne bolezni | |
| neznana | kongestivna srčna odpoved* |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| neznana | pljučni edem |
| Bolezni prebavil | |
| pogosti | abdominalna bolečina, navzea |
| občasni | bruhanje, diareja, konstipacija, dispepsija, disgevizija, napenjanje |
| redki | pankreatitis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| občasni | hiperbilirubinemija, povišanje alanin aminotransferaze, povišanje aspartat aminotransferaze |
| redki | povišanje jetrnih encimov |
| neznana | akutna jetrna odpoved*, hepatitis, hepatotoksičnost* |
| Bolezni kože in podkožja | |
| pogosti | izpuščaj |
| občasni | urtikarija, alopecija, pruritus |
| neznana | toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritem multiformen, ekfoliativni dermatitis, levkocitoklastični vaskulitis, fotosenzitivnost |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| neznana | mialgija, artralgiija |
| Bolezni sečil | |
| redki | polakisuria |
| neznana | urinska inkontinenca |
| Motnje reprodukcije in dojk | |
| občasni | motnje menstrualnega ciklusa |
| neznana | erektilna disfunkcija |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| občasni | edem |
| redki | zvišana telesna temperatura |

* Glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju ni podatkov.

Po zaužitju prevelikih odmerkov priporočamo splošne ukrepe. V prvi uri po zaužitju je priporočljivo izpiranje želodca, če je mogoče. Če je potrebno, se lahko daje tudi aktivno oglje.

Itrakonazola ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Specifičnega antidota ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola, oznaka ATC: J02AC02

Itrakonazol, derivat triazola, ima širok spekter delovanja.

In vitro raziskave so pokazale, da itrakonazol zavira sintezo ergosterola v celični membrani gliv. Ker je ergosterol življenjsko pomembna sestavina teh celičnih membran, povzroči zaviranje sinteze ergosterola protiglivični učinek.

Koncentracije itrakonazola, ki zavrejo razvoj sevov so bile določene le pri površinski glivični okužbi s *Candida spp.* (CLSI, z EUCAST metodo te koncentracije še niso bile določene). Občutljivost sevov *Candida sp.* na itrakonazol določena po CLSI metodi je: senzitivna < 0,125, senzitivna, odvisna od odmerka 0,25-0,5 in rezistentna >1 µg/ml. Za nitaste glive te vrednosti niso bile določene.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da itrakonazol inhibira rast širokega spektra gliv, ki so patogene za ljudi v koncentracijah, navadno ≤ 1 µg/ml. To vključuje dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); kvasovke (*Candida spp.*, vključno z *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* ter številne druge kvasovke in glive.

Candida krusei, *Candida glabrata* in *Candida tropicalis* so običajno najmanj občutljive v družini *Candida*, z nekaterimi sevi, ki v razmerah *in vitro* jasno kažejo rezistenco na itrakonazol.

Glavne skupine gliv, ki jih itrakonazol ne inhibira so zigomicete (na primer *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* in *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* in *Scopulariopsis spp.*

Rezistenca na azole se razvija počasi in je ponavadi posledica številnih genskih mutacij. Opisani so bili naslednji mehanizmi:

- povečana ekspresija gena ERG11, ki nosi zapis za tarčni encim 14α-demetilazo,
- točkovna mutacija v genu ERG11, ki vodi v zmanjšanje afinitete 14α-demetilaze do itrakonazola,
- povečano izražanje prenašalca zdravila, kar vodi v povečano izločanje itrakonazola iz celic gliv,

- pri *Candida sp.* so opazili pojav navzkrižne rezistence na skupino azolnih antimikotikov, kljub temu rezistenca na enega predstavnika skupine ne pomeni nujno rezistence na ostale azole. Poročali so o sevih *Aspergillus fumigatus*, ki so rezistentni na itraconazol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glavne farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko itraconazola so proučevali pri zdravih prostovoljcih, posebnih populacijah in bolnikih, po enkratnem in večkratnem odmerjanju. Na splošno se itraconazol dobro absorbira. Maksimalna plazemska koncentracija se doseže po 2 do 5 urah po administraciji. Itraconazol je podvržen obsežnemu jetrnemu metabolizmu pri čemer nastane veliko število metabolitov. Glavni metabolit je hidroksi-itraconazol, katerega koncentracija je približno dvakrat višja od nespremenjene učinkovine. Razpolovni čas itraconazola je približno 17 ur po enkratnem doziranju in se zviša na 34 do 42 ur po večkratnem doziranju. Farmakokinetika itraconazola ni linearna, torej kaže na akumulacijo v plazmi po večkratnem odmerjanju. Ravnotežne plazemske koncentracije, ki se dosežejo po 15 dneh, so 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml in 2,0 µg/ml (pri jemanju 100 mg/dan, 200 mg/dan ali 200 mg dvakrat dnevno). Po prekinitvi zdravljenja padejo plazemske koncentracije skoraj pod mejo zaznavnosti po sedmih dneh. Klirens itraconazola je nižji pri višjih dozah, ker pride do zasičenja sistema za metabolizem v jetrih. Itraconazol se izloča z urinom (~35 %) in blatom (~54 %) v obliki neaktivnega metabolita.

Absorpcija

Itraconazol se po peroralni administraciji hitro absorbira. Maksimalna plazemska koncentracija nespremenjene učinkovine se doseže po 2 do 5 urah. Biološka uporabnost itraconazola je približno 55 %. Največjo biološko uporabnost dosežemo, če vzamemo kapsule takoj po obroku.

Porazdelitev

Itraconazol je v plazmi večinoma vezan na plazemske proteine (99,8 %). Največ se ga veže na albumine (99,6 % hidroksi metabolita). Ima tudi izrazito afiniteto do lipidov. Le 0,2 % itraconazola v plazmi je prostega. Volumen distribucije itraconazola je zelo velik (> 700 l), kar kaže na obsežno distribucijo v tkivih. Koncentracije v pljučih, ledvicah, jetrih, kosteh, želodcu, vranici in mišicah so bile dva do trikrat višje od ustrezne plazemske koncentracije. Razmerje med možgani in plazmo je bilo približno 1.

Koncentracija v keratinskih tkivih, posebno v koži, je do 4-krat višja kot v plazmi.

Presnova

Itraconazol se obsežno presnovi v veliko presnovkov predvsem v jetrih. Glavni metabolit je hidroksi itraconazol z *in vitro* protiglivičnim delovanjem, ki je primerljivo z delovanjem itraconazola.

Plazemske koncentracije hidroksi metabolita so približno dvakrat višje od koncentracij itraconazola.

In vitro raziskave kažejo, da je encim CYP3A4 glavni v metabolizmu itraconazola.

Izločanje

Itraconazol se v približno 35 % izloča kot neaktivni metabolit z urinom skozi en teden in v približno 54 % z blatom. Nespremenjene učinkovine se skozi ledvice izloči manj kot 0,03 % odmerka, medtem ko se je z blatom izloči med 3-18 % odmerka.

Ker je redistribucija itraconazola iz keratinskih tkiv zanemarljiva, je eliminacija iz teh tkiv povezana z regeneracijo epidermisa. V nasprotju s plazmo, se koncentracija v koži vzdržuje še 2 do 4 tedne po prenehanju štiritedenskega zdravljenja, v nohtih pa – kjer se itraconazol pojavi že po enem tednu zdravljenja – še vsaj 6 mesecev po končanem trimesečnem zdravljenju.

Posebne populacije

Okvara jeter

Itraconazol se metabolizira pretežno v jetrih. Dvanajstim bolnikom z jetrno cirozo in šestim zdravim prostovoljcem so dali enkratni peroralni odmerek (100 mg kapsule); med tema skupinama so merili in primerjali C_{max} , AUC ter razpolovni čas itraconazola. Povprečna vrednost C_{max} je bila značilno manjša

(za 47 %) pri bolnikih s cirozo. Povprečni razpolovni čas je bil pri bolnikih s cirozo daljši (37 ur) kot pri zdravih prostovoljcih (16 ur). Splošna izpostavljenost itrakonazolu, merjena z AUC, je bila podobna v obeh skupinah bolnikov. Podatkov o dolgotrajni uporabi itrakonazola pri ciroznih bolnikih ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Podatki o peroralni uporabi itrakonazola pri bolnikih z ledvično insuficienco so pomanjkljivi. Pri administraciji itrakonazola pri tej populaciji moramo biti previdni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Itrakonazol so preizkušali v standardnem obsegu predkliničnih raziskav varnosti.

Raziskave akutne toksičnosti itrakonazola na miših, podganah, morskih prašičkih in psih kažejo na visok faktor varnosti. Preskušanja subkronične peroralne toksičnosti na podganah in psih so odkrile številne tarčne organe ali tkiva: adrenalni korteks, jetra in mononuklearni fagocitni sistem, kot tudi motnje metabolizma lipidov, ki se kažejo kot ksantomi v različnih organih.

Histološke raziskave adrenalnega korteksa, pri jemanju visokih doz, so pokazale reverzibilno oteklino s celično hipertrofijo cone retikularis in fascikulate, kar je bilo včasih povezano s tanjšanjem zone glomeruloze. Reverzibilne jetrne spremembe so odkrili pri visokih odmerkih. Manjše spremembe so opazili pri sinusoidnih celicah in vakuolizacijo hepatocitov, kar je nakazovalo na celično disfunkcijo, vendar brez vidnega hepatitisa ali hepatocelularne nekroze. Histološke spremembe mononuklearnega fagocitnega sistema so se kazale z makrofagi s povečanim proteinskim materialom v različnih parenhimskih tkivih.

Ni znakov, ki bi kazali na mutageni potencial itrakonazola.

Itrakonazol ni primarni kancerogen pri podganah in miših. Vendar pa je bila pri podganjih samcih ugotovljena povečana pogostost karcinoma mehkih tkiv, kar gre pripisati povečanju ne-neoplastičnih, kroničnih vnetnih reakcij vezivnega tkiva, kar je posledica povišanih vrednosti holesterola in holesteroze vezivnega tkiva.

Direktnih dokazov o vplivu itrakonazola na plodnost ni. V raziskavah so ugotovili, da je itrakonazol toksičen pri brejih samicah, ki je povezano z velikostjo odmerka, embriotoksičnost in teratogenost pri podganah in miših pri velikih odmerkih. Pri podganah se je teratogenost kazala kot obsežne okvare kosti, pri miših pa kot encefalokela in makroglosija.

Pri mladih psih so na splošno opazili zmanjšano mineralno kostno gostoto po kronični aplikaciji.

V treh toksikoloških raziskavah na podganah je itrakonazol induciral poškodbe kosti. Te poškodbe so vključevale zmanjšano aktivnost kostne ploščice, tanjšanje cone kompakte v dolgih kosteh in povečano lomljivost kosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

saharoza
koruzni škrob
hipromeloza (E464)
makrogol 20 000

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)
želatina
eritrozín (E127)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v PVC-LDPE-PVDC/Alu pretisnem omotu.

škatla z 28 kapsulami (2 x 14 kapsul v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi in posebna navodila za ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01453/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 03. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.06.2020