

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SPORANOX® 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10 ml peroralne raztopine (1 merilna posodica) vsebuje 100 mg itraconazola.

10 ml peroralne raztopine vsebuje 1,9 ml tekočega nekristaliničnega sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Rumeno-rjava, bistra peroralna raztopina z aromo češnje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SPORANOX peroralna raztopina je indicirano za:

- Zdravljenje oralne in/ali ezofagealne kandidoze pri HIV pozitivnih in drugih bolnikih s pomanjkljivim imunskim odzivom,
- profilaksa hudih glivičnih okužb pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji ali pri bolnikih, ki so v postopku presaditve kostnega mozga, pri katerih pričakujemo nevtropenijo (manj kot $0,5 \times 10^9/l$).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Da bi zagotovili optimalno absorpcijo, je treba peroralno raztopino zaužiti brez hrane. Priporočamo tudi, da se hrane ne zaužije še 1 uro po jemanju zdravila.

Zdravljenje oralne in/ali ezofagealne kandidoze: Peroralno raztopino je treba zadržati v ustih približno 20 sekund in jo nato pogoltniti. Potem ko se pogoltne, se ustne votline ne sme izpirati z drugo tekočino.

Zdravljenje oralne in/ali ezofagealne kandidoze

200 mg itraconazola (dve polni merilni posodici) na dan, najbolje v dveh deljenih odmerkih, ali v enem odmerku en teden. Če po enem tednu ni odziva, je treba podaljšati zdravljenje še za en teden.

Zdravljenje oralne in/ali ezofagealne kandidoze, odporne na flukonazol

100 do 200 mg (ena do dve polni merilni posodici) dvakrat na dan v obdobju dveh tednov. Če po dveh tednih ni odziva, je treba nadaljevati zdravljenje še dva tedna. Če ni znakov izboljšanja bolezni, se dnevni odmerek 400 mg ne sme uporabljati dlje kot 14 dni.

Profilaksa glivičnih okužb

5 mg/kg na dan v dveh deljenih odmerkih. V kliničnih študijah so s preventivno terapijo pričeli tik pred citostatično terapijo in en teden pred postopkom presaditve kostnega mozga. Zdravljenje je trajalo do povečanja števila nevtrofilcev (več kot $1.000 1,0 \times 10^9/l$).

Uporaba pri otrocih

Klinični podatki o uporabi zdravila SPORANOX peroralna raztopina pri otrocih so pomanjkljivi, zato uporaba pri njih ni priporočljiva, razen če pričakovana korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).
Profilaksa glivičnih okužb: Izkušnje pri otrocih z nevtropenijo so omejene. Pri zdravljenju z odmerkom 5 mg/kg na dan v dveh deljenih odmerkih je bila pojavnost neželenih učinkov, kot so driska, abdominalne bolečine, bruhanje, srbenje in vnetje sluznice, večja kot pri odraslih. Ni jasno, ali so ti neželeni učinki posledica terapije z zdravilom SPORANOX peroralna raztopina ali kemoterapije.

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Uporaba pri bolnikih z boleznijo 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).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo 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.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za itraconazol ali katerokoli pomožno snov.
- Med zdravljenjem z zdravilom SPORANOX peroralna raztopina 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 peroralna raztopina 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 peroralna raztopina 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 peroralna raztopina, 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 predpisovanju zdravila SPORANOX peroralna raztopina bolnikom, preobčutljivim za druge azolske derivate, je potrebna previdnost.

Vpliv na srce

V raziskavi na zdravih prostovoljcih so pri intravensko danem zdravilu SPORANOX opazili prehodno asimptomatsko zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata, ki se je popravilo že pred naslednjo infuzijo. Klinična pomembnost teh opažanj za peroralne oblike še ni jasna.

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.

Zdravilo SPORANOX se ne sme uporabljati pri bolnikih s kongestivno odpovedjo srca ali kongestivno odpovedjo v anamnezi, če korist očitno ne odtehta tveganja. Ta individualna ocena koristi/tveganja naj upošteva tudi dejavnike, kot je resnost indikacije, odmerjanje (celokupni dnevni odmerek), ter dejavnike tveganja za nastanek kongestivne odpovedi srca pri posameznikih. Ti dejavniki tveganja vključujejo bolezni 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.

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 nekaterih od teh primerov bolniki niso imeli predhodno obstoječe bolezni jeter. 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. 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. 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.

Cistična fibroza

Pri bolnikih s cistično fibrozo so opazovali nihanje terapevtskih koncentracij itrakonazola v ravnotežnem stanju pri odmerku 2,5 mg/kg peroralne raztopine dvakrat dnevno. Pri približno 50 % bolnikov starejših od 16 let je bila dosežena koncentracija ravnotežnega stanja > 250 ng/ml. Takšna koncentracija pa ni bila dosežena pri nobenem od mlajših bolnikov. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje z zdravilom SPORANOX peroralna raztopina, je potrebno razmisliti o zamenjavi zdravljenja.

Uporaba pri otrocih

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

Uporaba pri starejših

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

Bolezen jeter

O uporabi peroralnega itrakonazola 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).

Bolezen ledvic

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

Preventivno zdravljenje bolnikov z nevtropenijo

Najpogosteje poročan neželeni učinek iz kliničnih študij je bila diareja. Takšno draženje gastrointestinalnega trakta je lahko vzrok za slabšo absorpcijo in lahko spremeni sestavo mikrobiološke flore, kar lahko poveča verjetnost glivičnih okužb. V takšnih okoliščinah je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom SPORANOX peroralna raztopina.

Zdravljenje bolnikov s hudo nevtropenijo

Podatkov o zdravljenju oralne in/ali ezofagealne kandidoze z zdravilom SPORANOX peroralna raztopina pri bolnikih s hudo nevtropenijo ni. Zaradi farmakokinetičnih lastnosti uporaba zdravila SPORANOX peroralna raztopina, za začetek zdravljenja pri bolnikih z nevarnostjo nenadne sistemske kandidoze, ni primerna (glejte poglavje 5.2).

Izguba sluha

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

Nevropatija

Če se pojavi nevropatija, ki bi bila lahko posledica jemanja zdravila SPORANOX peroralna raztopina, 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 itrakonazol. Pred začetkom zdravljenja z itrakonazolom je potrebno preizkusiti njihovo občutljivost.

Verjetnost interakcij

Zdravilo SPORANOX peroralna raztopina lahko povzroči klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Itrakonazola 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 itrakonazolom lahko vodi do koncentracij itrakonazola, ki so nižje od terapevtskih in posledično do neučinkovitosti zdravljenja.

Motnje presnove ogljikovih hidratov

Zdravilo SPORANOX peroralna raztopina vsebuje sorbitol, zato bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na presnovo itrakonazola

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.

Učinek itrakonazola na presnovo drugih zdravil

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 delovanje lahko itrakonazol zavira.

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 reductaze, 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 butezonid, deksametazon, flutikazon in metilprednizolon
- digoksin (preko inhibicije P-glikoproteina)
- druga: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, cilostazol, dizopiramid, ebastin, fentanil, halofantrin, intravensko dani midazolam, reboksetin, repaglinid, rifabutin, loperamid. Pomen povišanja koncentracij in klinični pomen teh sprememb med sočasno uporabo z itrakonazolom je potrebno dodatno ovrednotiti.

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

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

Vpliv na vezavo na plazemske proteine

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Študije na živalih z zdravilom itrakonazol 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 peroralna raztopina morajo uporabljati kontracepcijo. Z ustrezno kontracepcijo morajo nadaljevati do naslednjega menstruacijskega ciklusa, ki sledi prenehanju jemanja zdravila SPORANOX.

Dojenje

V materino mleko se izločijo le zelo majhne količine itrakonazola. Med dojenjem se zdravila SPORANOX peroralna raztopina ne sme jemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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

Pri jemanju itrakonazola lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov pri približno 9 % bolnikov. Predvsem pri bolnikih na dolgotrajnem (približno 1 mesec) kontinuiranem zdravljenju je lahko odstotek neželenih učinkov višji (okoli 15 %). Najpogosteje so 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	
občasni	levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	serumska bolezen, angionevrotični edem, anafilaktična reakcija anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hipokaliemija
neznana	hipertrigliceridemija
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
občasni	periferna nevropatija*, omotica
neznana	parestezija, hipestezija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida, vključno z zamegljenim in dvojnimi vidom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
neznana	tinitus, 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, bruhanje, navzea, diareja, disgevizija
občasni	dispepsija, konstipacija
neznana	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	povišanje jetrnih encimov
občasni	hepatitis, hiperbilirubinemija
neznana	hepatotoksičnost*, akutna jetrna odpoved*
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj
občasni	pruritus
neznana	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritem multiformen, ekfoliativni dermatitis, levkocitoklastični vaskulitis, urtikarija, alopecija, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	mialgija, artralgijska
Bolezni sečil	
neznana	polakisurija, urinska inkontinenca

Motnje reprodukcije in dojk	
neznana	motnje menstrualnega ciklusa, erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	zvišana telesna temperatura
občasni	edem

*glejte poglavje 4.4

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na voljo je omejeno število podatkov o bolnikih, ki so zaužili velike odmerke itraconazola. Pri bolnikih, ki so vzeli ali 1.000 mg zdravila SPORANOX peroralna raztopina ali do 3.000 mg zdravila SPORANOX trde kapsule, je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri tistih, ki so se zdravili s priporočenimi odmerki.

Zdravljenje

Po zaužitju prevelikih odmerkov priporočamo uporabo splošnih ukrepov. V prvi uri po zaužitju priporočamo izpiranje želodca. Če je potrebno, se lahko daje tudi aktivno oglje. Itraconazola ni mogoče odstraniti iz telesa s hemodializo.

Na voljo ni specifičnega antidota.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola.

Oznaka ATC: J02AC02

Itraconazol, derivat triazola, ima širok spekter delovanja.

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

Koncentracije itraconazola, 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 itraconazol 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 itraconazol 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 *in vitro* pogojih jasno kažejo rezistenco na itraconazol.

Glavne skupine gliv, ki jih itraconazol 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 14 α -demetilazo,
- točkovna mutacija v genu ERG11, ki vodi v zmanjšanje afinitete 14 α -demetilaze do itraconazola,
- povečano izražanje prenašalca zdravila, kar vodi v povečano izločanje itraconazola 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 2,5 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 40 ur po večkratnem doziranju. Farmakokinetika itraconazola ni linearna, torej kaže na akumulacijo v plazmi po večkratnem odmerjanju. Ravnotežna plazemska koncentracija, ki se doseže po 15 dneh, je približno 2 $\mu\text{g/ml}$ pri jemanju 200 mg/dan. 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

Po administraciji peroralne raztopine se itraconazol hitro absorbira. Maksimalna plazemska koncentracija nespremenjene učinkovine je dosežena v 2,5 urah. Absolutna biološka uporabnost itraconazola po obroku je okoli 55 % in se poveča za 30 %, pri jemanju na tešče.

Distribucija

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.

Metabolizem

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 ledvica izloči manj kot 0,03 % odmerka, medtem ko se je z blatom izloči med 3-18 % odmerka.

Posebne populacije

Bolezni 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. Podatkov o dolgotrajni uporabi itrakonazola pri ciroznih bolnikih ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ledvične bolezni

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

Itrakonazol so preizkušali v standardnem obsegu pred-kliničnih 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 dozah. 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 nobenih 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, ki je posledica povišanih vrednosti holesterola in holesteroze vezivnega tkiva.

Direktnih dokazov o vplivu itrakonazola na plodnost ni. V raziskavah so ugotovili, da ima itrakonazol toksično delovanje pri brejih samicah, ki je povezano z višino odmerka, embriotoksičnost in teratogenost pri podganah in miših pri visokih 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.

Hidroksiipropil- β -ciklodekstrin (HP- β -CD)

Raziskave toksičnosti z uporabo enkratnega in ponovljenega odmerka na miših, podganah in psih kažejo veliko varnost po peroralni in intravenski uporabi HP- β -CD. Večina učinkov je bila prilagojenih (histološke spremembe v sečilih, zmečanje blata zaradi osmotskega zadrževanja vode v debelem črevesu, aktiviranje mononuklearnega fagocitnega sistema) in je kmalu izginila. Majhne jetrne spremembe so nastopile pri odmerkih, ki so bili približno 30-krat večji od predlaganega odmerka HP- β -CD pri človeku.

HP- β -CD nima negativnega učinka na plodnost, niti neposrednega embriotoksičnega ali teratogenega učinka in ni mutagen.

V raziskavah kancerogenosti na podganah so zasledili večjo pogostnost novotvorb v debelem črevesu (pri odmerkih 5000 mg/kg/dan) ter v eksokrini trebušni slinavki (od 500 mg/kg/dan).

Razvoj tumorjev v trebušni slinavki je povezan z mitogenim delovanjem holecistokinina pri podganah. Tega izida niso opazili v raziskavah kancerogenosti na miših, niti v 12-mesečni raziskavi toksičnosti na psih, niti v 2-letni raziskavi toksičnosti pri opičjih samicah vrste cynomolgus. Ni dokazov o mitogenem delovanju holecistokinina pri človeku.

Primerjave površin telesa so pokazale, da je izpostavljenost ljudi HP- β -CD pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka zdravila SPORANOX peroralna raztopina približno enaka 1,7-kratni izpostavljenosti pri najmanjšem odmerku v raziskavi na podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hidroksipropil- β -ciklodekstrin
tekoči nekristalinični sorbitol
propilenglikol (E1520)
kocentrirana klorovodikova kislina (E507)
aroma češnje 1
aroma češnje 2
aroma karamele
natrijev saharinat
natrijev hidroksid (E524)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Ni znanih inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev v zaprti steklenički.
1 mesec po odprtju stekleničke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo hranite pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

150 ml rumenkastorjave stekleničke s polipropilenskimi, za otroke varnimi navojnimi zaporkami, in obročem iz polietilena majhne gostote (LDPE).

6.6 Posebni varnostni ukrepi in posebna navodila za ravnanje z zdravilom

Zdravilo SPORANOX 10 mg/ml peroralna raztopina je na voljo v stekleničkah, opremljenih z za otroke varnimi navojnimi zaporkami. Stekleničke se odpirajo na naslednji način: plastična navojna zaporka se potisne navzdol in zavrti v nasprotni smeri urinega kazalca.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/92/01453/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 09.01.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 5. 2018