

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itraconazol Actavis, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg itrakonasooli.

INN. Itraconazolum

Teadaolevat toimet omav aine: iga kõvakapsel sisaldab 224,31 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Läbipaistmatu želatiin-kõvakapsel (0-suurus), roheline kaane ning kehaga, sisaldab kollakas-beeže sfäärilisi mikrograanuleid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Itrakonasooli suhtes tundlike seeninfektsioonide süsteemne ravi, mis on tõestatud mikroskoopilisel ja/või kultuuri külvimeetodil:

vulvovaginaalne kandidoos, orofarüingeaalne kandidoos, *Pityriasis versicolor*, dermatomükoosid, onühhomükoos (põhjastatud dermatofüütide ja pärmiseente poolt).

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Itraconazol Actavis kapslid on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb sisse võtta vahetult pärast sööki.

Kapsel tuleb alla neelata tervelt.

Täiskasvanud

Vulvovaginaalne kandidoos:

200 mg hommikul ja 200 mg õhtul 1 päeva jooksul.

Orofarüingeaalne kandidoos:

100 mg üks kord päevas, 2 nädala jooksul.

Pityriasis versicolor:

200 mg üks kord ööpäevas 1 nädala jooksul.

Tinea corporis/cruris:

100 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul.

Tinea pedis/manus:

100 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul.

Onühhomükoosid:

Pulssravi:

Varbaküüned (koos või ilma sõrmeküünte haigestumiseta):

200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgneb 3-nädalane ravivaba periood, kokku 3 korda.

Sõrmeküüned:

200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgneb 3-nädalane ravivaba periood, kokku 2 korda.

või:

200 mg 1 kord ööpäevas 3 kuu jooksul.

Patsientide erigruppide ravi, nt diabeetikud ja pärsitud immuunsüsteemiga patsiendid, vt lõik 4.4.

Nahainfektsioonide korral saavutatakse optimaalne kliiniline toime 1...4 nädalat pärast ravi lõppu ning küünte infektsioonide korral 6...9 kuud pärast ravi lõppu. Seda seetõttu, et itrakonasooli eliminatsioon nahast ja küüntest on aeglasem kui plasmast.

Kasutamine lastel:

Kuna itrakonasooli suukaudse lahuse kasutamise kohta lastel on kliinilised andmed piiratud, ei ole selle kasutamine lastel soovitatav, v.a. juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üle potentsiaalse riski (vt lõik 4.4.).

Seeninfektsioonide profülaktika: ei ole andmeid toime kohta neutropeeniaga lastele. 5 mg/kg ööpäevase annusega manustatuna kahel korral ööpäevas on piiratud ohutusandmed (vt lõik 4.8).

Kasutamine eakatel:

Andmete vähesuse tõttu ei soovitata itrakonasooli kasutada eakatel, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu.

Maksakahjustus:

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt maksas. Maksatsirroosi korral on ravimi terminaalse faasi poolväärtusaeg pikem ning biosaadavus suurem. Vajadusel tuleb nendel patsientidel kohandada annust. Plasmasisalduse jälgimine võib olla vajalik (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus:

Neerupuudulikkuse korral võib itrakonasooli plasmasisaldus olla sub-terapeutiline. Annuse kohaldamiseks on kogemused vähesed. Plasmasisalduse jälgimine võib olla vajalik. Itrakonasool ei ole dialüüsiga eemaldatav.

Alanenud maohappesus:

Itrakonasooli imendumine on puudulik maohappesuse alanemise korral. Informatsiooni patsientide kohta, kellel esineb aklorhüüdria ning maohappesust pärssivaid ravimeid kasutavate patsientide kohta vt lõik 4.4.

AIDS-iga patsiendid ning neutropeeniaga patsiendid:

Puudulik imendumine võib põhjustada AIDS-iga patsientidel ning neutropeeniaga patsientidel itrakonasooli madalat kontsentratsiooni vereplasmas ning toime puudumist. Sellistel juhtudel on vajalik itrakonasooli kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas ning annuse kohaldamine, vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi mistahes abiainete suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.

Järgmiste ravimite koosmanustamine itrakonasooli kapslitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.5):

- CYP3A4 metabolismisubstraadid nt terfenadiin, astemisool, misolastiin, bepridiil, tsisapriid, dofetiliid, levatsetüülmetadool (levometadüül), pimosiid, kinidiin ja sertindool, on vastunäidustatud koos itrakonasooli kapslitega. Samaaegne manustamine võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni tõusu plasmas, mille tagajärjeks võib olla QT-intervalli pikenedamine ja harvadel juhtudel *torsade de pointes*.
- CYP3A4 abil metaboliseeruvad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu lovastatiin, simvastatiin ja atorvastatiin.
- Triasolaam ja suukaudne midasolaam.
- Tungaltera alkaloidid nagu dihidroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergotamiin (metüülergonoviin).
- Eletriptaan.
- Nisoldipiin.
- Ranolasiin.
- Dabigatraan eteksilaat.

Itrakonasooli kapsleid ei tohi manustada patsientidele, kellel esinevad ventrikulaarse funktsioonihäire tunnused, nagu südame paispuudulikkus (CHF) või kellel on anamneesis CHF, välja arvatud eluohtlike või muude tõsiste infektsioonide raviks (vt lõik 4.4.).

Itraconazol Actavis't ei tohi raseduse ajal kasutada (välja arvatud eluohtlikel juhtudel). Vt lõik 4.6. Viljakas eas naised, kes tarvitavad Itraconazol Actavis't peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Efekttiivne kontratseptsioon peab kestma kuni esimese menstruaaltsükli pärast itrakonasooliga ravi lõpetamist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ristuv ülitundlikkus

Puuduvad andmed itrakonasooli ja teiste asoolide ristuva ülitundlikkuse kohta. Patsientide puhul, kellel esineb ülitundlikkust teiste asoolide suhtes, tuleb itrakonasooli väljakirjutamisel olla ettevaatlik.

Kardiaalsed toimed

Uuringus, milles manustati itrakonasooli veenisiseselt tervetele vabatahtlikele, täheldati vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni mööduvat, sümptomiteta vähenemist, mis taandus enne järgmist infusiooni. Nende leidude kliiniline tähendus seoses suukaudsete ravimvormidega ei ole teada. On tõestatud, et itrakonasool omab negatiivset inotropset toimet ja temaga on kaasnenud teated südame paispuudulikkusest. Südamepuudulikkust registreeriti sagedamini 400 mg ööpäevaste koguannuste spontaansete teadete puhul kui väiksemate ööpäevaste koguannuste puhul, mis näitab, et südamepuudulikkuse risk võib suurenedada proportsionaalselt itrakonasooli ööpäevase koguannusega. Itrakonasooli ei tohi kasutada südame paispuudulikkusega ega südame paispuudulikkuse anamneesiga patsientidel, kui oodatav kasu ei ületa selgelt kaasnevat riski. Selle individuaalse kasu/riski hindamisel tuleb arvesse võtta selliseid faktoreid nagu näidustuse raskus, annustamisrežiim (nt ööpäevane koguannus) ja individuaalsed südame paispuudulikkuse riskifaktorid. Nende riskifaktorite hulka kuuluvad südamehaigused, nagu isheemiatõbi ja klapirike; tõsine kopsuhaigus, nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus; ning neerupuudulikkus ja muud ödematoossed haigused. Selliseid patsiente tuleb teavitada südame paispuudulikkuse sümptomitest, ravida ettevaatusega ning jälgida ravi ajal südame paispuudulikkuse sümptomite osas. Kui ravi ajal tõesti sellised sümptomid esinevad, tuleb itrakonasool ära jätta.

Kaltsiumikanali blokaatorid võivad avaldada negatiivseid inotropseid toimeid, mis võivad summeeruda itrakonasooli samasuguste toimetega. Lisaks võib itrakonasool inhibeerida kaltsiumikanali blokaatorite metabolismi. Seega tuleb olla ettevaatlik itrakonasooli ja kaltsiumikanali blokaatorite samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.5), kuna suureneb südame paispuudulikkuse risk.

Maksa kõrvaltoimed

Itrakonasooli kasutamisel on esinenud väga harva tõsiseid hepatotoksilisuse juhtumeid, sh mõned letaalse lõppega ägedad maksapuudulikkuse juhud. Neist juhtudest enamus hõlmas patsiente, kellel esines kaasuv maksahaigus, keda raviti süsteemsetel näidustustel, kellel esinesid muud olulised haigused ja/või kasutasid muid hepatotoksilisi ravimeid. Mõnedel patsientidel ei esinenud mingeid ilmseid maksahaiguse riskifaktoreid. Neist juhtudest mõned ilmsid esimesel ravikuul, sh mõned esimesel ravinädalal. Itrakonasoolravi saavatel patsientidel tuleb kaalutleda maksafunktsiooni jälgimist. Patsiente tuleb juhendada koheselt teavitama oma arsti, kui nad märkavad endal hepatiidile viitavaid sümptomeid, nagu isutus, iiveldus, oksendamine, väsimus, kõhuvalu või tume uriin. Neil patsientidel tuleb ravi otsekohe lõpetada ning teostada maksafunktsiooni testimine. Tõusnud maksaensüümide aktiivsuse või aktiivse maksahaigusega patsientidel või neil, kellel on esinenud hepatotoksilisus teiste ravimitega, ei tohi ravi alustada, kui loodetav kasu ei ületa maksakahjustuse riski. Sellistel juhtudel on vajalik maksaensüümide jälgimine.

Alanenud maohappesus

Itrakonasooli imendumine on puudulik maohappesuse alanemise korral. Happesust neutraliseerivaid ravimeid (nt alumiiniumhüdroksiid) tarvitavad patsiendid peavad need ravimid manustama mitte varem kui 2 tundi pärast itrakonasooli võtmist. Patsiendid, kellel esineb aklorhüüdria (nagu teatud AIDS-i haiged), ning maohappesust pärssivaid ravimeid (H₂-antagonistid, prootonpumba inhibiitorid) kasutavad patsiendid peaksid itrakonasooli kapsleid manustama koos karboniseeritud joogiga (näiteks koolajoogiga).

Kasutamine lastel

Lastel pole pulss-ravi toimeid uuritud.

Itrakonasooli kasutamise kohta lastel on kliinilised andmed piiratud. Itrakonasooli kapsleid ei tohi lastel kasutada, kui võimalik kasu ei ületa võimalikke riske.

Kasutamine eakatel

Itrakonasooli kasutamise kohta eakatel patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Itrakonasooli kapsleid ei tohi eakatel kasutada, kui võimalik kasu ei ületa võimalikke riske.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel on suukaudse itrakonasooli kasutamise kohta andmed piiratud. Itrakonasooli manustamisega sellele patsiendirühmale tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Itrakonasooli suukaudse kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Ravimi manustamisel sellele patsiendirühmale tuleb olla ettevaatlik. Neerupuudulikkusega patsientidel võib itrakonasooli suukaudne biosaadavus olla madalam. Võib kaalutleda annuse kohandamist.

Kuulmislangus

Itrakonasoolravi saavatel patsientidel on täheldatud mööduvat või püsivat kuulmislangust. Neist teadetest mitme puhul kaasnes samaaegne kinidiini kasutamine, mis on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Kuulmislangus möödub tavaliselt pärast ravi lõpetamist, kuid võib mõnel patsiendil püsima jääda.

Nõrgenenud immuunvastusega patsiendid

Mõnel nõrgenenud immuunvastusega patsiendil (nt neutropeenilistel, AIDS-i või siiratud organiga patsientidel) võib itrakonasooli suukaudne biosaadavus olla vähenenud.

Diabeediga ja immuunsüsteemi puudulikkusega patsientidel on pulss-raviga kogemus piiratud (vt lõik 5.2).

Otseselt eluohtlike süsteemsete seeninfektsioonidega patsiendid

Farmakokineetilistest omadustest (vt lõik 5.2) tingituna ei soovitata itrakonasool 100 mg kapsleid kasutada ravi alustamiseks otseselt eluohtlike süsteemsete seeninfektsioonidega patsientidel.

AIDS-iga patsiendid

AIDS-iga patsientide puhul, kes on saanud ravi sellise süsteemse seeninfektsiooni vastu nagu sporotrihhoos, blastomükoos, histoplasmoos või krüptokokoos (meningeaalne või mittemeningeaalne) ja kellel arvatakse olevat retsidiivi risk, peab raviarst hindama säilitusravi vajadust.

Neuropaatia

Kui ilmneb itrakonasooli kasutamisega seostatav neuropaatia, tuleb ravi lõpetada.

Süivesikute ainevahetuse häired

See ravim sisaldab sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinevaid pärilikke häireid nagu fruktoositalumatus, glükoos-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltosaasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ristuv resistentsus

Süsteemse kandidoosi korral, mille tekitajana kahtlustatakse flukonasoolresistentseid *Candida* tüvesid, võib oletada, et need ei ole tundlikud itrakonasooli suhtes, mistõttu tuleb enne itrakonasoolravi alustamist testida nende tundlikkust.

Koostoimete potentsiaal

Itrakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Itrakonasooli kasutamisel koos CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimitega võivad avalduda kliiniliselt olulised koostoimed (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Itrakonasooli ei tohi kasutada 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist CYP3A4 indutseerivate ravimitega (rifampitsiin, rifabutiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna). Itrakonasooli samaaegne kasutamine nende ravimitega võib põhjustada itrakonasooli subterapeutilist kontsentratsiooni vereplasmas ning selle tagajärjel ravi ebaõnnestumist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju itrakonasoolile:

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt tsütokroom CYP3A4 kaudu. On uuritud koostoimet rifampitsiini, rifabutiini ja fenütoiiniga, mis on tugevad CYP3A4 indutseerijad. Kuna itrakonasooli ja hüdroksüitrakonasooli biosaadavus vähenes nendes uuringutes sellisel määral, et ravimi efektiivsus võib olla oluliselt vähenenud, ei ole itrakonasooli ja selliste tugevate ensüümiinduktorite (rifampitsiin, rifabutiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, isoniaasid) kombinatsioon soovitatav.

Kuna sarnast toimet on oodata ka naistepunaga (*Hypericum perforatum*), tuleks samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.4).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid nagu ritonaviir, indinaviir, klaritromütsiin ja erütromütsiin võivad itrakonasooli biosaadavust suurendada.

Maohapet vähendavad ravimid takistavad itrakonasooli imendumist (vt lõik 4.4).

Itrakonasooli toime teistele ravimitele

Itrakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor ja seetõttu inhibeerib ka selle ensüümi kaudu metaboliseeritavate ravimite metabolismi. See võib viia toimete tugevnemisele ja/või pikenedumisele, sh kõrvaltoimed (vt lõik 4.3). Seega itrakonasooli koos teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse üle CYP3A4, ei tohi manustada kui plasma kontsentratsioone, kõrvaltoimeid ja koostoimeid hoolikalt ei monitoorita.

Itrakonasool on tugev P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor, tekitades P-gp substraatide nagu digoksiin ja dabigatraanetsilaat plasmataseme kõrgenemise.

Samaaegselt teisi ravimeid kasutades, tuleb informatsiooni metabolismitee kohta vaadata vastava ravimi infolehest. Pärast ravi lõpetamist langevad itrakonasooli tasemed järk-järgult, sõltuvalt annusest ja ravi kestusest (vt lõik 5.2). Seda tuleb arvestada kui kaalutakse itrakonasooli koosmanustamisel teiste ravimitega esinevat inhibeerivat toimet.

Samaaegse kooskasutamise vastunäidustused (vt lõik 4.3).

Terfenadiin:

Itrakonasool inhibeerib terfenadiini metabolismi. Itrakonasooli manustamisel koos terfenadiiniga on tekkinud kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid, nagu QT-intervalli pikenemine ja harva esinenud *torsade de pointes* juhud.

Astemisool:

On täheldatud, et itrakonasool (400 mg/päevas kahe nädala jooksul) suurendab astemisooli AUC_{0-∞} kolm korda ja kahekordistab lõplikku poolväärtusaega (2,1 päevalt 3,6 päevale). See võib viia QT-intervalli pikenemisele ja harva *torsade de pointes* juhtudeni.

Pimosiid, tsisapriid:

Asool antimükootikumid inhibeerivad selliste ravimite metabolismi ja suurendavad nende sisaldust vereseerumis. Selle tagajärjel võib tekkida QT-intervalli pikenemine, arütmiaid, k.a ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon ja *torsade de pointes*.

Dofetiliid, misolastiin:

Itrakonasool võib märkimisväärselt suurendada dofetiliidi ja misolastiini plasmasisaldust, millega kaasneb kõrvaltoimete, nagu QT-intervalli pikenemine ja harva esineva *torsade de pointes* juhtude suurenenud esinemisrisk.

Kinidiin:

On täheldatud, et itrakonasool (200 mg/päevas) tekitab kinidiini AUC 2,4-kordse suurenemise. See võib viia QT-intervalli pikenemiseni ja harva esineva *torsade de pointes* juhtudeni.

Bepriidil, nisoldipiin, levatsetüülmetadool (levometadüül) ja sertindool:

Koosmanustamine võib viia nende substraatide kõrgeenenud plasmakontsentratsioonideni, mis võib viia QT-intervalli pikenemisele ja harva *torsade de pointes* juhtudeni.

Triasolaam, suukaudne midasolaam:

Itrakonasool (200 mg/päevas) tekitab triasolaami AUC 27-kordse suurenemise. Koostoime midasolaamiga tekitab midasolaami AUC 10-kordse suurenemise.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu, nt lovastatiin, simvastatiin ja atorvastatiin:

Itrakonasool inhibeerib simvastatiini metabolismi, mille tulemusel aktiivse metaboliidi simvastatiinhappe sisaldus suureneb 10-kordselt. Atorvastatiini metabolismi pärstakse samuti, mille tulemusel suureneb AUC 3 korda.

Ergotalkaloidid (nt ergometriin (ergonoviin), metüülargometriin, ergotamiin ja dihüdroergotamiin):

Itrakonasool inhibeerib CYP3A4-katalüüsitud ergotalkaloidide metabolismi. See võib kutsuda esile raske vasokonstriksiooni (ergotism), mis võib põhjustada käte ja jalgade nekroosi.

Dabigatraanetekсилаат

Itrakonasool on tugev P-gp inhibiitor ja *in vitro* tulemused viitavad dabigatraani suurenenud plasmakontsentratsioonidele itrakonasooli ja dabigatraani koosmanustamisel. Kombinatsioon on vastunäidustatud.

Teised ravimid, mis on itrakonasooliga vastunäidustatud:

Eletriptaan ja ranolasiin.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Kaltsiumikanalite blokaatorid, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu, nt dihüdropüridiiniid, verapamiil ja felodipiin:

Itrakonasooli koosmanustamine kaltsiumikanalite blokaatoritega vajab ettevaatust tulenevalt südame paispuudulikkuse riski suurenemisest. Lisaks võimalikele farmakokineetilistele koostoimetele, mis hõlmavad ravimeid metaboliseerivat ensüümi CYP3A4, võivad kaltsiumikanalite blokaatorid omada negatiivset inotroopset toimet, mis võib olla itrakonasooli toimele aditiivne. Koostoime uuringus 200 mg itrakonasooliga, mida manustati üks kord päevas 4 päeva jooksul, millele järgnes 5 mg felodipiini annuse manustamine, teatati felodipiini AUC 6-kordsest suurenemisest ja C_{max} 8-kordsest suurenemisest.

CYP3A4 indutseerijate (nagu rifampitsiin, rifabutiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, isoniasiid ja naistepuna):

Rifampitsiin:

Rifampitsiin indutseerib itrakonasooli metabolismi, mille tagajärjel väheneb itrakonasooli plasmasisaldus tunduvalt (60...90%) ja seega võib kaduda ravitoime.

Rifabutiin:

Itrakonasooli C_{max} ja AUC vähenesid 70...75%. Uuringud kinnitavad, et tegemist on kineetilise koostoimega rifabutiini suurenunud seerumikontsentratsiooni tekke tulemusel ja seetõttu on ravimite samaaegsel kasutamisel suurenunud risk uveidi tekkeks. Sellist koosmanustamist tuleb vältida.

Fenütoiin:

Pärast fenütoiini igapäevast manustamist annuses 300 mg 15 päeva jooksul, vähenes itrakonasooli 200 mg annuse AUC enam kui 90%. Itrakonasooli poolväärtusaeg langes 22,3 tunnilt 3,8 tunnile.

Järgmiste ravimite koosmanustamisel itrakonasooliga on vaja kohandada annust

Ettevaatusega tuleb manustada itrakonasooli koos teiste CYP3A4 substraatidega. Jälgima peaks itrakonasooliga koosmanustatavate alljärgnevate ravimite kontsentratsiooni vereplasmas, toimeid ja kõrvaltoimeid ning vajalikuks võib osutada annuse vähendamine. Tähelepanu tuleb pöörata sellele, et allolev CYP3A4 substraatide nimistu ei ole täielik ning itrakonasool võib koostoimeid omada ka teiste ravimpreparaatidega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu.

P-gp substraadid nagu digoksiin

Itrakonasool on tugev P-gp inhibiitor. Teatatud juhtude põhjal võib järeldada, et itrakonasooli manustamisel patsientidele, kes tarvitavad digoksiini, on täheldatud märkimisväärseid digoksiini plasmakontsentratsioonide suurenemisi, mille sümptomiteks on digoksiini mürgistuse nähud. Itrakonasool vähendab digoksiini renaalset kliirensit, ilmselt tulenevalt P-gp inhibeerimisest, mis vastutab digoksiini aktiivse sekretsiooni eest. Kui nende kahe ravimi samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb digoksiini plasmakontsentratsioone tähelepanelikult jälgida.

Maohapet vähendavad ravimid nagu hapet neutraliseerivad ravimid, H₂-antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Itrakonasooli imendumine on peetunud, kui mao happesus on vähenenud. Itrakonasooli koosmanustamisel omeprasooliga vähenes itrakonasooli plasmasisaldus ja AUC ligikaudu 65% ulatuses, see on tõenäoliselt tingitud itrakonasooli vähenenud imendumisest, mis on pH-st sõltuv. Sama toime ilmnes ka esomeprasooli puhul.

Varfariin

Itrakonasool võib varfariini toimet tugevdada. Sellise kombinatsiooni kasutamisel on soovitatav jälgida protrombiini aega.

HIV-proteaasi inhibiitorid nagu ritonaviir, indinaviir, sakviinaviir:

Uuringuid läbi viidud ei ole, kuid kuna HIV-proteaasi inhibiitorid metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 kaudu, suurenevad nende koosmanustamisel itrakonasooliga plasmakontsentratsioonid.

Teatud tsütostaatikumid nagu vinka-alkaloidid, busulfaan, dotsetakseel, trimetrekstaat:

Itrakonasool võib pärssida nende ravimite metabolismi. Busulfaani kliirens vähenes itrakonasooliga koosmanustamisel 20% ulatuses.

Teatud immunosupressiivsed ained nagu tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus:

Itrakonasooliga koosmanustamisel võib suurenda nende ravimite kontsentratsioon vereplasmas ning selle tagajärjel avalduda võimalikud kõrvaltoimed. Koos itrakonasooliga kasutamisel peab jälgima tsüklosporiini, takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni.

Teatud glükokortikoidid nagu budenosiid, deksametasoon, flutikasoon ja metüülprednisoloon:

Deksametasoon:

Itrakonasool vähendab intravenoosselt manustatud deksametasooni kliirensit 68% ulatuses, sest inhibeerib CYP3A4.

Metüülprednisoloon:

Itrakonasool pärsib metüülprednisolooni metabolismi. Täheldatud on metüülprednisolooni tsirkuleeriva koguse 4-kordset tõusu ning poolväärtusaja pikenedust 2 korda. Esineb risk steroididele omaste kõrvaltoimete avaldumiseks, eriti pikaajalise ravi korral, kui metüülprednisolooni annust ei vähendata.

Alprasolaam:

Itrakonasooli ning alprasolaami koosmanustamine põhjustab alprasolaami kliirensi vähenemist 60% ulatuses, millega seoses võimenduvad toimed.

Buspiroon:

Itrakonasool suurendab 19-kordselt buspirooni biosaadavust (ühekordne suukaudne annus). Kombineeritud manustamise vajadusel buspirooniga, tuleb annust oluliselt vähendada.

Teised CYP3A sbsstraadid: alfentaniil, brotisolaam, tsilostasool, disopüramiid, ebastiin, fentanüül, halofantriin, midasolaam (intravenoosne), reboksetiin, repagliniid:

Itrakonasool inhibeerib nende ainete metabolismi. Siiski on selle kliiniline tähtsus teadmata.

Zidovudiini ja fluvastatiiniga ei ole interaktsiooni täheldatud. Ittrakonasooli indutseerivaid toimeid ei ole täheldatud etüülöstradiooli ja noretisterooni metabolismile.

Toime plasmavalkudega seonduvusele

In vitro ei ole itrakonasooli ja imipramiini, propranolooli, diasepaami, tsimetidiini, indometatsiini, tolbutamiidi ja sulfametsasiiniga plasmavalkudega seonduvusele koostoimed täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Itraconazol Actavis kapsleid ei tohi rasedatele anda, v.a. eluohtlike situatsioonide korral, kus ravist saadav võimalik kasu emale kaalub üles potentsiaalse ohu lootele (vt lõik 4.3).

Suurtes annustes tiinetele rottidele (40 mg/kg/päevas või enam) ja hiirtele (80 mg/kg/päevas või enam) manustatuna, tekitab itrakonasool loote anomaaliate suurenenud esinemissageduse ning kõrvaltoimete esinemise embrüol (vt lõik 5.3). Turuletulekujärgselt on teatatud kaasasündinud väärarengutest, sh skeleti, urogenitaaltrakti, kardiovaskulaarsed ja silma väärarengud ning ka komosomaalsed ja hulgi väärarengud. Põhjuslikku seost itrakonasooliga ei ole leitud.

Raseduse esimese trimestri kohta kogutud epidemioloogilised andmed intrakonasooli toime kohta – peamiselt vulvovaginaalse kandidoosi lühiajalist ravi saanud patsientidel – ei näidanud väärarengute suurenenud riski võrreldes kontrollrühmaga, kes ei saanud mingeid teadaolevaid teratogeene.

Imetamine

Itrakonasool eritub rinnapiima väga väikestes kogustes. Itraconazol Actavis kapslite kasutamisel tuleb seetõttu kaaluda, kas ravist loodetav kasu ületab imetamisega seotud riski. Kahtluse korral tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid itrakonasooli ravikuuri ajal kuni esimese korrapärase menstruatsioonini pärast ravikuuri lõppu itrakonasooliga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimeid autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Sõidukite juhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb arvestada kõrvaltoimete nagu pearingluse, nägemishäirete ja kuulmislanguuse võimalusega (vt lõik 4.8), mis võivad mõnel juhul tekkida.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed avalduvad itrakonasooli kasutamise ajal ligikaudu 9%-l patsientidest. Patsientidel, kellele on määratud pikendatud (ligikaudu 1 kuu) ravikuur, on tõenäosus kõrvaltoimete tekkimiseks suurem (ligikaudu 15% patsientidest). Kõige sagedamini võivad tekkida seedetrakti kõrvaltoimed, maksa ning nahaga seotud häired.

Allopool loetletud kõrvaltoimetest on teatatud itrakonasooli kliinilistes uuringutes ja/või kõigi itrakonasooli ravimvormide turuletulekujärgsete spontaansetes spontaansetes teadetes.

Kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud 2104 patsienti, kes said itrakonasooli dermatomükooside või onühhomükooside raviks, olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed gastrointestinaalse, dermatoloogilise ja heptaatilise päritoluga.

Kõrvaltoimed on liigitatud iga organsüsteemi kohta eraldi vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni:

Väga sage (1/10), sage (1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (1/1000 kuni <1/100), harv (1/10 000 kuni <1/1000) või väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: leukopeenia

Teadmata: neutropeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus*

Teadmata: anafülaktilised, anafülaktoidsed ja allergilised reaktsioonid, angioneurootiline turse, seerumtõbi

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: hüpokaleemia, hüpertriglütserideemia

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, pearinglus, paresteesia

Harv: hüpesteesia

Teadmata: perifeerne neuropaatia*

Silma kahjustused

Harv: nägemishäire

Teadmata: hägune nägemine ja diploopia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Teadmata: mööduv või püsiv kuulmislanguus*

Südame häired

Teadmata: südame paispuudulikkus*

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: kopsuturse

Väga harv: düspnoe

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, iiveldus

Aeg-ajalt: oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus düspepsia, düsgeusia, meteorism

Harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hüperbilirubineemia,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus

Harv: maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus

Teadmata: äge maksapuudulikkus*, hepatiit, maksatoksilisus*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve

Aeg-ajalt: nõgestõbi, alopeetsia, sügelus

Teadmata: toksiline epidermise nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, akuutne generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, mitmekujuline erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, leukotsütoklastiline vaskuliit, valgustundlikkus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: lihasvalu, liigesevalu

Neerude ja kuseteede häired

Harv: pollakisuuria

Teadmata: kusepidamatus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: menstruaaltsükli häired

Teadmata: erektsioonihäire

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: turse

Harv: palavik

*vt lõik 4.4

Lapsed

Itrakonasooli (suukaudse lahuse) ohutust hinnati 250 lapsel vanuses 6 kuud kuni 14 aastat, kes olid kaasatud viide avatud kliinilisse uuringusse. Need patsiendid said vähemalt ühe annuse itrakonasooli (suukaudset lahust) seeninfektsioonide profülaktikaks või soori või süsteemsete seeninfektsioonide raviks, ning neilt koguti ohutusandmed. Nendest kliinilistest uuringutest saadud ohutuse koondandmetel põhinevalt olid väga sageli registreeritud kõrvaltoimeteks lastel oksendamine (36,0%), palavik (30,8%), kõhulahtisus (28,4%), limaskestapõletik (23,2%), nahalööve (22,8%), kõhuvalu (17,2%), iiveldus (15,6%), hüpertensioon (14,0%) ja köha (11,2%). Kõrvaltoimete olemus lastel on sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuid esinemissagedus lastel on kõrgem.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Iiveldus, kõhuvalu, pearinglus, peavalu ning teised kirjeldatud kõrvaltoimed võivad avalduda ja intensiivistuda (vt lõik 4.8).

Ravi

Ühe tunni jooksul pärast ravimi suure annuse sissevõtmist võib teha maoloputust. Vajadusel manustada aktiivsütt. Vajalik on rakendada sümptomaatilist ravi. Itrakonasool ei ole hemodialüüsitav. Spetsiifilist antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli ja tetrasooli derivaadid, ATC-kood: J02AC02

Itrakonasool pärseb ergosterooli sünteesi seenerakus. Ergosterool on seeneraku membraani eluliselt oluline komponent. Selle sünteesi pärssimine tagab ravimi seenevastase toime.

In vitro uuringud on näidanud, et itrakonasool inhibeerib erinevate inimesele patogeensete seente kasvu kontsentratsiooni vahemikus $\leq 0,025 \dots 0,8$ $\mu\text{g/ml}$. Näiteks: *Candida albicans*, paljud *Candida* mitte-*albicans* spp., *Aspergillus* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Cryptococcus neoformans*, dermatofüüdid ja paljud seened, mis kuuluvad *dermatiaceae*- perekonda, nt *Fonsecaea* spp., *Histoplasma* spp., *Pseudallescheria boydii* ja *Penicillium marneffeii*.

Candida glabrata ja *Candida tropicalis* on tavaliselt vähem tundlikud *Candida*-liigid, koos mõnede tüvedega, mis ilmutavad selget resistentsust itrakonasooli suhtes *in vitro*. Järgmisi seenetüüpe itrakonasool ei inhibeerib: *Zygomycetes* (nt *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. ja *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. ja *Scopulariopsis* spp.

Lapsed

Avatud kontrollimata III faasi kliinilises uuringus uuriti itrakonasooli (suukaudse lahuse) taluvust ja ohutust seeninfektsioonide profülaktikas 103 neutropeeniaga lapsel vanuses 0...14 aastat (vanuse mediaanväärtus 5 aastat). Enamikul patsientidest (78%) oli tulemas allogeenne luuüdi siirdamine hematoloogilise maliiguse tõttu. Kõik patsiendid said 5 mg/kg/ööpäevas itrakonasooli suukaudset lahust kas üksikannusena või osaannustena. Uuringu kavandist lähtuvalt ei saanud tuletada mingit formaalset järeldust efektiivsuse kohta. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida peeti kindlalt või võimalikult itrakonasooliga seotuks, olid oksendamine, maksafunktsiooni häire ja kõhuvalu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kuna itrakonasoolil on mitte-lineaarne farmakokineetika, tekitab annuse kahekordistamine peaaegu 3-kordse plasmasisalduse suurenemise. Suukaudse lahuse absoluutne biosaadavus on 55%.

Itraconazol Actavis kapslite biosaadavus suukaudsel kasutamisel on maksimaalne, kui ravimit võetakse vahetult pärast sööki. Siiski on biosaadavusel suured inter- ja intraindividuaalsed erinevused. Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 3...4 tunni pärast ning tasakaalu kontsentratsioon 1...2 nädalat pärast ravi algust. Itrakonasool seondub vereplasma valkudega 99,8% ulatuses. Ravimi kontsentratsioon täisveres on 60% plasmakontsentratsioonist. Seondumine keratiniseerunud kudedes, eriti nahas, on 4 korda suurem kui plasmast. Itrakonasooli elimineerumine sealt on seotud epidermise regeneratsiooniga. Toimiv kontsentratsioon säilib nahas pärast 4-nädalast ravi veel 2...4 nädalat pärast ravimi manustamist. Itrakonasooli sisaldus küüntes püsib vähemalt 6 kuud pärast 3-kuulise ravikuuri lõpetamist. Fungitsiidne kontsentratsioon tupe

epiteelis säilib 3 päeva pärast ravikuuri lõpetamist. Kontsentratsioonid kopsudes, neerudes, maksas, luudes, maos, põrnas ja lihastes on 2 või 3 korda suuremad kui vastavad plasmakontsentratsioonid. Pärast intravenooset manustamist on itrakonasooli kogu plasmakliirens ligikaudu 380 ml/min ja jaotusruumala ligikaudu 11 l/kg. Itrakonasooli eliminatsioon plasmast on bifaasiline, terminaalse poolväärtusajaga 24...36 tundi.

Itrakonasool metaboliseerub maksas paljudeks metaboliitideks. Üks metaboliitidest on hüdroksüitrakonasool, millel *in vitro* on itrakonasooliga võrreldav seenevastane aktiivsus. Bioloogilisel meetodil läbi viidud fungitsiidse taseme määramine andis 3-kordse tulemuse võrreldes HPLC-ga saadust. 3...18% manustatud annusest eritub muutumatu ainenäo roojaga. Uriiniga eritub vähem kui 0,03%. Ligikaudu 35% manustatud üksikannusest eritub ühe nädala jooksul metaboliitidena uriiniga. Neerufunktsioonihäiretega või pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel (nt neutropeenia või AIDS) võib olla itrakonasooli biosaadavus madalam (vt lõik 4.4). Itrakonasool inhibeerib inimese CYP3A4 (vt ka lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Neutropeeniaga lastel, vanuses 6 kuud kuni 14 aastat, viidi läbi kaks farmakokineetilist uuringut, kus manustati itrakonasooli (suukaudset lahust) 5 mg/kg üks või kaks korda ööpäevas. Itrakonasooli ekspositsioon oli vanematel lastel (6...14-aastased) mõnevõrra suurem kui noorematel lastel. Kõigil lastel saabusid itrakonasooli efektiivsed kontsentratsioonid plasmas 3...5 päeva jooksul pärast ravi alustamist ja püsisid kogu ravi vältel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teisi prekliinilisi ohutusandmeid või ohutust puudutavaid lisaandmeid, mis on toodud selles ravimi omaduste kokkuvõttes, ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suhkrusfäärid (sahharoos ja maisitärklis)
Poloksameer
Hüpromelloos

Kapsli keha:

Želatiin

Värvained (indigokarmiin (E132), kinoliinkollane (E104) ja titaandioksiid (E171))

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium blister: pakendis 4, 6, 15, 18, 28, 30 või 100 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

518006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.08.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2022