

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PROKANAZOL, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg itrakonasooli.

INN. *Itraconazolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Läbipaistmatud rohelised kapslid, mis sisaldavad itrakonasooli mikrograanuleid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Orofarüngeaalne ja vulvovaginaalne kandidiaas.

Naha seenhaigused (*Pityriasis versicolor* jt dermatofüütide poolt põhjustatud infektsioonid) ja onühhomükoos.

Fungaalne keratiit.

Aspergilloos. Süsteemne kandidiaas.

Mitte-meningeaalne krüptokokoos (kesknärvisüsteemi krüptokokoosi korral ja ravi immuunpuudulikkusega haigetel on näidustatud juhul, kui esimese valiku ravimid on vastunäidustatud või pole efektiivsed).

Histoplasmoos, sporotrihhoos, blastomükoos, parakoktsidioidmükoos ja teised harvaesinevad süsteemsed või troopilised mükoosid.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Epidermophyton, Microsporum, Pityrosporum, Trichophyton, Candida, non-albicans Candida* (esineb resistentsid tüvesid), *Paracoccidioides, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus neoformans, Histoplasma, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp, Cladosporium spp.*

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Seenekultuuri külvid ja teised vajalikud labori analüüsid ("wet mount", histopatoloogia, seroloogia), tuleb teha enne ravi algust, et isoleerida ja identifitseerida haigustekitaja. Raviga võib alustada ka enne laborivastuste selgumist, pärast vastuste saabumist on võimalik infektsioonivastast ravi täpsustada. PROKANAZOL kapslid peab optimaalse imendumise tagamiseks manustama pärast sööki.

Annustamine

Vulvovaginaalne kandidias

200 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul või 200 mg kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) 1 päeval.

Pityriasis versicolor

200 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.

Dermatomükooosid

100 mg üks kord ööpäevas, ravi kestus 15 päeva (*Tinea corporis, cruris*) ning 30 päeva (*Tinea pedis, manuum*) või 200 mg kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) ühe nädala jooksul.

Orofariingeaalne kandidiaas

100 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul.

Fungaalne keratiit

200 mg 1 kord ööpäevas 21 päeva. Ravi kestus sõltub kliinilisest vastusest.

Süsteemsed mükoosid (annustamise soovitusel varieeruvad sõltuvalt ravitavast infektsioonist)

Ravi alustamiseks eluohtlikus seisundis süsteemsete mükoosidega haigetel itrakonasooli kapslid ei sobi.

Ravi kestus kohaldatakse sõltuvalt ravivastusest.

- Aspergilloos

200 mg 1 kord ööpäevas 2...5 kuud. Invasiivse või dissemineerunud haiguse korral suurendada annust kuni 200 mg 2 korda ööpäevas.

- Kandidiaas

100...200 mg 1 kord ööpäevas 3 nädalat...7 kuud. Invasiivse või dissemineerunud haiguse korral suurendada annust kuni 200 mg 2 korda ööpäevas.

- Mitte-meningeaalne krüptokokoos

200 mg 1 kord ööpäevas 2 kuud kuni 1 aasta.

- Krüptokokk-meningiit

200 mg 2 korda päevas 2 kuud kuni 1 aasta. Säilitusravi : alalõik 4.4

- Histoplasmoos

200 mg 1 või 2 korda ööpäevas 8 kuud.

- Lümfokutaanne või kutaanne sporotrihoos

100 mg 1 kord ööpäevas 3 kuud.

- Blastomükooos

100 mg 1 kord ööpäevas kuni 200 mg 2 korda ööpäevas 6 kuud.

- Parakokkididomükooos

100 mg 1 kord ööpäevas 6 kuud.

Puuduvad andmed itrakonasooli kapslite efektiivsusest soovitatud annuses parakokkididomükooosi ravis AIDSi- haigetel.

- Kromomükooos

100...200 mg 1 kord päevas 6 kuud

Onühhomükooos

Soovitatav annus on 200 mg itrakonasooli üksikannusena 12 järjestikusel nädalal.

Optimaalne kliiniline ja mükoloogiline toime saabub 1...4 nädalat pärast ravi lõppu ning küünte infektsioonide korral 6...9 kuud pärast ravi lõppu. Selle põhjuseks on asjaolu, et itrakonasool eritub nahast, küüntest ja limaskestadest aeglasemalt kui plasmast.

Onühhomükoosi pulssravi:

Küünte infektsiooni pulssravi	2 kapslit kaks korda ööpäevas (pulss)	1 nädala jooksul
-------------------------------	---------------------------------------	------------------

Seejärel peatatakse ravi 3 nädalaks, misjärel tsüklit korratakse – üks kord sõrmeküünte infektsiooni korral ja kaks korda varbaküünte haigestumise korral (kas ilma või koos sõrmeküünte haigestumisega). Vt alljärgnevat tabelit.

	1. nädal	2., 3., 4. nädal	5. nädal	6., 7., 8. nädal	9. nädal
Ainult sõrmeküüned	Esimene pulss	Ei võeta ravimit	Teine pulss	Ei võeta ravimit	Ei võeta ravimit
Varbaküüned (koos või ilma sõrmeküünte haigestumiseta)	Esimene pulss	Ei võeta ravimit	Teine pulss	Ei võeta ravimit	Kolmas pulss

Kasutamine lastel.

Kliiniliste uuringute andmeid itrakonasooli kõvakapslite kasutamisest lastel on vähe. Seetõttu ei soovitata itrakonasooli kõvakapsleid lastel kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu (vt. lõik 4.4).

Kasutamine neerupuudulikkusega haigetel

Neerupuudulikkuse korral võib itrakonasooli suukaudsel manustamisel olla biosaadavus väiksem. Vajadusel kohandada ravimi annust (vt. lõik 4.4).

Kasutamine maksapuudulikkusega haigetel

Itrakonasool metaboliseeritakse peamiselt maksas. Maksatsirroosiga haigetel on itrakonasooli plasma poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud. Biosaadavus suukaudsel manustamisel on maksatsirroosi korral mõnevõrra vähenenud. Vajadusel kohandada ravimi annust (vt. lõik 4.4).

AIDS-i haiged ning neutropeeniaga patsiendid

Puudulik imendumine võib põhjustada AIDS-i haigetel 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

Järgmiste ravimite samaaegne manustamine koos itrakonasooliga on vastunäidustatud: (vt lõik 4.5).

- CYP3A4 kaudu metaboliseeritavad ravimid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist, nagu astemisool, bepridiil, tsisapriid, dofetiliid, levatsetüülmetadool (levometadüül), misolastiin, pimosiid, kinidiin, sertindool ja terfenadiin. Itrakonasooli kapslitega samaaegsel manustamisel võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suurenda ja see võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ning harvadel juhtudel *torsades de pointes*-tüüpi ventrikulaarset arütmia. CYP3A4 kaudu metaboliseeritavad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid simvastatiin ja lovastatiin, suureneb oht rabdomüolüüsi tekkeks.

- Triasolaam või suukaudselt manustatav midasolaam

- Ergotamiini alkaloidid, nagu dihüdroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin).

- Eletriitaan

- Nisoldipiin.

Itrakonasooli ei tohi kasutada onühhomükoosi raviks rasedatel või rasedust planeerivatel naistel (v.a. eluohtliku süsteemse seeninfektsiooni raviks) - vt lõik 4.6. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kuni ravikuurile järgneva menstruatsiooni saabumiseni.

Itrakonasooli kõvakapsleid ei tohiks manustada patsientidele, kellel on vasaku vatsakese düsfunktsiooni tunnused, nagu näiteks südamepuudulikkus, välja arvatud eluohtlike või muude tõsiste infektsioonide raviks (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus itrakonasooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravim on vastunäidustatud teadaoleva ülitundlikkuse korral itrakonasooli või ravimi abiainete suhtes. Teadaolevalt ei eksisteeri itrakonasooli ja teiste seentevastaste ravimite vahel ristuvat ülitundlikkust. Ettevaatusega tuleb itrakonasooli määrata patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus asoolide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiaalsed toimed

Tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus täheldati itrakonasooli i/v lahuse manustamise järgselt vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist, mis kulges asümptomaatiliselt ja möödus iseenesest. Selle leiu kliiniline tähendus suukaudsete ravimvormide kasutamisel pole teada.

Itrakonasoolil on leitud negatiivne inotroopne efekt ja ravimi kasutamist on seostatud südamepuudulikkuse juhtudega. Spontaanselt on teatatud südamepuudulikkuse juhtudest enamasti siis, kui ööpäevane itrakonasooli annus oli 400 mg, erinevalt väiksematest ööpäevastest annustest. Seega südamepuudulikkuse risk suureneb ööpäevase itrakonasooli annuse tõstmisel.

Itrakonasooli ei soovitata kasutada südamepuudulikkusega haigetel, välja arvatud juhtudel, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud. Võimaliku riski/kasu suhte hindamisel tuleb arvestada ravi näidustust, annustamise skeemi (sh. ööpäevast annust) ja konkreetsel haigel esinevaid südamepuudulikkuse riskifaktoreid. Südamepuudulikkuse tekkest on ohustatud haiged, kel esineb südame isheemiatõbi, klapirikked, väljendunud kopsuhaigused (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus), raske neerupuudulikkus ja teised tursetega kulgevad seisundid. Neil juhtudel tuleb haiget informeerida südamepuudulikkuse tunnustest, jälgida ravi käigus haige seisundit ja südamepuudulikkuse tekkel ravi lõpetada.

Kaltsiumikanalite blokaatoritel on negatiivne inotroopne toime, mis võib itrakonasooliga koosmanustamisel tugevneda. Lisaks võib itrakonasool inhibeerida kaltsiumikanalite blokaatorite metabolismi. Suurenenud südamepuudulikkuse riski tõttu nõuab nimetatud ravimite kooskasutamine ettevaatust.

Maksapuudulikkus

Itrakonasool metaboliseeritakse peamiselt maksas. Maksatsirroosiga haigetel on itrakonasooli poolväärtusaeg mõnevõrra pikenenud. Biosaadavus suukaudsel manustamisel on maksatsirroosi korral mõnevõrra vähenenud. Vajadusel kohandada ravimi annust.

Itrakonasoolravi ajal on soovitatav jälgida maksafunktsiooni näitajaid. Väga harvadel juhtudel on itrakonasooli kasutanud haigetel täheldatud raske maksakahjustuse (s.h. letaalse lõppega maksapuudulikkuse) teket, enamasti eelneva maksahaiguse, raske üldseisundi või hepatotoksiliste ravimite samaaegse kasutamise foonil. Haigeid on soovitatav informeerida maksafunktsiooni häirete võimalikest sümptomitest, nagu isutus, iiveldus, oksendamine, väsimus, kõhuvalu või uriini värvuse tumenemine. Harva on maksafunktsiooni häired tekkinud esimese ravikuu jooksul. Maksafunktsiooni häirete tekkimisel tuleb itrakonasoolravi lõpetada.

Maksaensüümide suurenenud aktiivsusega patsientidel, samuti haigetel, kel teised ravimid on põhjustanud hepatotoksilisust, ei tohi itrakonasooli manustamist alustada, kui loodetud kasu ei ületa maksakahjustuse ohtu. Kindlasti on neil juhtudel vajalik ravi ajal hinnata maksafunktsiooni näitajaid.

Vähenenud maohappesus

Itrakonasooli manustatakse pärast söögikorda.

Tühja kõhuga on itrakonasooli imendumine vähenenud, sest maohappesus on langenud. Itrakonasooli imendumine võib väheneda ka antatsiidide või maohappe sekretsiooni pärssivate ravimite samaaegsel manustamisel. Haigetel, kel esineb akloorhüdrria (näit. teatud AIDSi-haiged) või maosekretsiooni pärssivate ravimite (H₂-blokaatorid, prootonpumba inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel on soovitatav itrakonasooli kapsleid manustada koos coca-cola joogiga.

Kasutamine lastel:

Itrakonasooli efektiivsust ja ohutust lastel ei ole kindlaks tehtud. Samuti puuduvad farmakokineetilised andmed lastel..

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse korral võib itrakonasooli suukaudsel manustamisel olla biosaadavus väiksem. Vajadusel kohandada ravimi annust.

Immuunpuudulikkusega haiged

Mõnedel immuunpuudulikkusega haigetel (nt neutropeenia korral, AIDS-i haigetel või transplantatsiooni järgselt) võib itrakonasooli kapslite biosaadavus olla vähenenud.

AIDS-i haiged

AIDS-i haigetel, kes on saanud ravi süsteemse mükoosi (sporotrihhoos, blastomükoos, histoplasmoos või meningeaalne või mitte-meningeaalne krüptokokoos) tõttu ning kel esineb oht haiguse retsidiveerumiseks, tuleb kaaluda säilitusravi vajadust.

Ristuv ülitundlikkus

Ei ole andmeid ristuva ülitundlikkuse kohta itrakonasooli ja teiste asoolidega. Itrakonasooli kõvakapsleid soovitatakse siiski ettevaatusega kasutada haigetel, kel on esinenud ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Neuropaatia

Kui itrakonasooli kasutamisel ilmneb neuropaatia, tuleb ravi koheselt lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis mõjutavad itrakonasooli imendumist

Maohappesust vähendavad ravimid halvendavad itrakonasooli imendumist kapslitest (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis mõjutavad itrakonasooli metabolismi

Itrakonasool metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom CYP3A4 vahendusel.

Koostoime uuringutes vähendavad tugevad CYP3A4 indutseerijad nagu rifampitsiin, rifabutiin ja fenütoiin oluliselt itrakonasooli ja hüdroksü-itrakonasooli biosaadavust ja seeläbi ka terapeutilist efektiivsust kliiniliselt olulisel määral, mistõttu pole itrakonasooli koosmanustamine loetletud tugevate maksaensüüme indutseerivate ravimitega soovitatav. Koostoime uuringuid pole teostatud teiste maksaensüüme indutseerivate ravimitega, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja isoniasiid, kuid eeldada võib sarnast itrakonasooli biosaadavuse vähenemist.

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

Itrakonasooli mõju teiste ravimite metabolismile

Itrakonasool võib pärssida nende ravimite metabolismi, mis metaboliseeruvad tsütokroom 3A tüübi kaudu. See põhjustab nende ravimite toime (ka kõrvaltoimete) tugevnemist ja/või pikenemist. Ravimite kooskasutamisel tuleb jälgida vastava ravimi omaduste kokkuvõtet metaboliseerumisradade kohta. Ravi lõpetamisel väheneb itrakonasooli plasmakontsentratsioon järk-järgult, vastavalt eelnenud ravikuuri kestusele ja kasutatud annustele (vt lõik 5.2.). Seda tuleb arvestada teiste ravimite annuste kohaldamisel.

Järgmiste ravimite kooskasutamine itrakonasooliga on vastunäidustatud:

- astemisool, bepridiil, tsisapriid, dofetiliid, levatsetüülmetadool (levometadüül), misolastiin, pimosiid, kinidiin, sertindool ja terfendaiin, kuna kooskasutamisel võib nimetatud ravimite plasmakontsentratsioon suureneeda, mis võib omakorda põhjustada QT-intervalli pikenemist ja *torsades de pointes* tüüpi rütmihäireid.
- CYP3A4 kaudu metaboliseeritavad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu lovastatiin ja simvastatiin
- Triasolaam ja suu kaudu manustatuna midasolaam
- Ergotamiini alkaloidid, nagu dihidroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin)
- Eletriptaan
- Nisoldipiin

Suurenenud südamepuudulikkuse riski tõttu peab olema ettevaatlik juhtudel, kui itrakonasooliga samaaegselt manustatakse kaltsiumikanalite blokaatoreid. Itrakonasool inhibeerib kaltsiumikanalite blokaatorite metabolismi CYP3A4 kaudu, ning lisaks on nimetatud ravimitel negatiivne inotropne toime, mis võib itrakonasooliga koosmanustamisel tugevneda.

Ravimid, mille kooskasutamine itrakonasooliga nõuab ettevaatust, ning mille plasmakontsentratsiooni, kõrvaltoimeid ja toimeid tuleb jälgida ning vajadusel annust vähendada, on järgmised:

- suukaudselt manustatavad antikoagulandid;
- HIV proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, indinaviir, sakvinaaviir;
- kasvajatevastased ravimid, nagu busulfaan, dotsetakseel, trimetrekstaat vinblastiin, vinkristiin
- CYP3A4 kaudu metaboliseeritavad kaltsiumikanalite blokaatorid, nagu dihidropüridiiniid ja verapamiil
- teatud immuunosupressandid, nagu tsüklosporiin, rapamütsiin (ehk siroliimus), takroliimus
- teatud CYP3A4 kaudu metaboliseeritavad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid nagu atorvastatiin
- teatud glükokortikosteroidid, nagu budesoniid, deksametasoon ja metüülprednisoloon
- digoksiin (P-glükoproteiini inhibeerimise tõttu)
- teised ravimid: alfetaniil, alprasolaam, brotisolaam, buspiroon, karbamasepiin, tsilostasool, disopüramiid, ebastiin, fentanüül, halofrantiin, IV midasolaam, reboksetiin, repagliniid, rifabutiin.

Itrakonasooli ja sidovudiini (AZT), samuti itrakonasooli ja fluvastatiini vahel ei ole koostoimet. Itrakonasool ei indutseeri etinüülöstradioli ja noretisterooni metabolismi.

Mõju plasmavalkudega seondumisele

In vitro katsetes on näidatud, et seondumisel plasmavalkudega ei konkureeri itrakonasool imipramiini, propranolooli, diasepaami, tsimetidiini, indometatsiini, tolbutamiidi ega sulfametsasiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Itrakonasool on raseduse ajal vastunäidustatud, v.a. eluohtliku süsteemse seeninfektsiooni raviks, kui võimalik kasu emale ületab võimaliku kahju lootele (vt lõik 4.3).

Loomkatsetes on ilmnenud itrakonasooli toksiline mõju reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rasedatel naistel ei ole uuringuid tehtud. Ravimi turustamisjärgse kasutamise käigus on esinenud kaasasündinud väärarengute juhtusid. Nende hulgas on kirjeldatud luustiku, kuse-suguelundite, kardiovaskulaarsüsteemi ja silmade väärarenguid, ning ka kromosomaalseid ja multiformseid väärarenguid. Samas ei ole kindlaks tehtud põhjuslikku seost itrakonasooliga.

Fertiilsus

Fertiilses eas naised peavad itrakonasoolravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Efektiivne rasestumisvastane kaitse peab jätkuma kuni ravikuurile järgneva menstruatsiooni saabumiseni.

Imetamine

Itrakonasool eritub rinnapiima, seetõttu ei tohi itrakonasooli määrata imetavatele naistele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei mõjuta.

4.8 Kõrvaltoimed

Itrakonasool võib põhjustada maksakahjustust (vt lõik 4.4).

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

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

Väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10000, <1/1000), väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud.

Sagedus	Sage (>1/100)	Harv (>1/10000, <1/1 000)	Väga harv (<1/10 000, k.a üksikjuhud)
Organsüsteem			
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Anafülaktilised, anafülaktoidsed ja allergilised reaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			hüpokaleemia, hüpertriglytserideemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>			perifeerne neuropaatia
<i>Südame häired</i>			südame paispuudulikkus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			kopsuturse
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhuvalu, oksendamine, düspepsia, diarröa ja kõhukinnisus		
<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>		hepatiit ja maksaensüümide	äge fataalne maksapuudulikkus,

		aktiivsuse pöörduv tõus	raske hepatotoksilisus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		allergilised reaktsioonid, nt lööve, kihelus, urtikaaria ja angioödeem	Stevens-Johnson sündroom, alopeetsia
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>		menstruatsiooni tsükli häired	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	peavalu, pearinglus		tursed

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Itrakonasool ei ole dialüüsiv. Juhusliku üleannustamise korral rakendatakse üldist toetavat ravi, vajadusel maoloputust naatriumbikarbonaadiga.

Itrakonasooli suukaudsel manustamisel hiirtele ja rottidele annuses 320 mg/kg või koertel 200 mg/kg ei esinenud letaalse lõppega juhtumeid.

5. FARMAKOLOOGILISED ANDMED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemse toimega seentevastane aine, triasooli derivaat, ATC-kood: J02AC02

Toimemehhanism

Itrakonasool pärssib 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*-pereonda, 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 inhibeerii: *Zygomycetes* (nt *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* ja *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* ja *Scopulariopsis spp.*

5.2. Farmakokineetilised omadused

Biosaadavus

Itrakonasooli absoluutne suukaudne biosaadavus on 55%. Itrakonasooli suukaudne biosaadavus on maksimaalne siis, kui ravimit võtta pärast sööki.

Itrakonasooli farmakokineetika on mitte-lineaarne - annuse kahekordistamisel suureneb plasmakontsentratsioon ligikaudu kolm korda.

Imendumine

Tühja kõhuga tehtud uuringud näitasid, et kokakoola manustamine suurendas suhtelise või absoluutse aklorhüüdriaga AIDSi haigetel või maohappe produktsiooni pärssivaid preparaate (nt H₂-antagonistid) võtnud vabatahtlikel itrakonasooli imendumist. Itrakonasooli imendumine suurenes koos koolajoogiga võtmisel, AUC_{0-24} ja C_{max} suurenesid vastavalt $75\pm 121\%$ ja $95\pm 128\%$.

30 tervet meessoost vabatahtlikku said itrakonasooli ühekordses annuses 200 mg tühja kõhuga 1) veega, 2) veega pärast 150 mg ranitidiini manustamist kaks korda päevas kolme päeva jooksul, 3) kokakoolaga pärast ranitidiini manustamist kaks korda päevas kolme päeva jooksul. Kui itrakonasooli manustati pärast ranitidiini eelravi, imendus see vähemal määral kui manustatuna üksi, AUC_{0-24} ja C_{max} vähenesid vastavalt $39\pm 37\%$ ja $42\pm 39\%$.

Kui itrakonasooli manustati kokakoolaga pärast ranitidiini eelravi, oli selle imendumine võrreldav itrakonasooli üksi manustamisega.

Püsikontsentratsioon saavutatakse 15 päeva pärast itrakonasooli suukaudse ravi alustamist annuses 50...400 mg päevas. Alltoodud tabelis antud väärtused (keskmine±standardhälve) on saadud uuringust 27 tervel meessoost vabatahtlikul, kes said 200 mg itrakonasooli kaks korda päevas pärast sööki 15 päeva vältel.

	Itrakonasool	Hüdroksüitrakonasool
C_{max} (ng/ml)	2282±514	3488±742
C_{max} (ng/ml)	1855±535	3349±761
T_{max} (tundides)	4,6±1,8	3,4±3,4
AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	22569±5375	38572±8450
$T_{1/2}$ (tundides)	64±32	56±24

Jaotumine

Itrakonasool seondub plasmavalkudega 99,8% ja hüdroksüitrakonasool 99,5%. Itrakonasool ei ole hemodialüüsitav.

Loomkatsetes tungib itrakonasool eriti hästi lipofiilsetesse kudedesse. Itrakonasooli kontsentratsioon rasvkoes, omentumis, maksas, neerudes ja nahas on 2...20 korda kõrgem plasmatasemest.

Vesivedelikud nagu tserebrospinaalvedelik ja sülg sisaldavad ravimit tühistes kogustes.

Metabolism ja eritumine

Farmakokineetilised uuringud näitavad, et korduvmanustamisel itrakonasooli metabolism küllastub. Itrakonasool metaboliseerub maksas paljudeks metaboliitideks, k.a peamiseks metaboliidiks, hüdroksüitrakonasooliks. Manustatud ravimist eritub roojaga 3...18%. Renaalne ekskretsioon on alla 0,03% manustatud annusest. Umbes 40% annusest eritub inaktiivsete metaboliitidena uriiniga. Ühtki uriiniga eritunud metaboliiti ei ole üle 5% annusest.

Itrakonasooli plasmakontsentratsioon neerupuudulikkusega inimestel on võrreldav kontsentratsiooniga tervetel isikutel. Maksapuudulikkuse mõju itrakonasooli plasmakontsentratsioonile ei ole teada. Maksapuudulikkusega patsientidel on soovitatav itrakonasooli plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida.

Itrakonasooli totaalse plasmakliirensi väärtus on 381 ± 95 ml/min ning jaotusruumala väärtus 796 ± 185 liitrit.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Itrakonasool ei avaldanud kartsinogeenset toimet hiirtele, kellele manustati suu kaudu 23 kuu vältel itrakonasooli annuses 80 mg/kg/päevas (s.o ligikaudu 10-kordne inimesel soovitatav maksimaalne

annus). Isastel hiirtel, kellele manustati 25 mg/kg/päevas (s.o 3,1-kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus), sageses pehmete kudede sarkoomi esinemine. Need sarkoomid võivad olla tekkinud ka hüperkolesteroleemia tagajärjel, mis tekib rottidel, kuid mitte koertel ja inimesel, itrakonasooli kroonilise manustamise tagajärjel. Emastel rottidel, kellele manustati 50 mg/kg/päevas (s.o 6,25-kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus) esines rohkem kopsude skvamoosrakulist kartsinoomi (2/50) võrreldes ravi mitte saanud grupiga, kuid saadud tulemus polnud statistiliselt oluline.

Mutageensus

Itrakonasool ei oma mutageenset toimet bakteritel, mitteimetajatel ega imetajatel.

Reproduktsoonitoksilisus.

Itrakonasool ei avaldanud isaste ja emaste rottide fertiilsusele toimet, kui neile manustati itrakonasooli suukaudu annuses 40 mg/kg/päevas (s.o 5-kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus), kuigi ilmnisid üldised kõrvaltoimed.

Teratogeensus

Rasedus: kategooria C: itrakonasool omab annuses 40...160 mg/kg/päevas (s.o 5...20-kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus) emastel rottidel ja annuses 80 mg/kg/päevas (s.o 10-kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus) emastel hiirtel annusest sõltuvalt embrüotoksilisi ja teratogeenseid kõrvaltoimeid. Rottidel väljendus teratogeensus ulatuslikes skeletideformatsioonides, hiirtel entsefalotseeles ja/või makroglossias.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Suhkrusfäärid (sukroos, maisitärklis, puhastatud vesi), poloksameer 188, hüpromelloos kõva želatiinkapsel (indogokarmiin, titaandioksiid, kinoliinkollane, želatiin ja vesi).

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Termovormitud alumiiniumblister. Pakendis 4, 14, 18, 28 või 30 kapslit.

6.6. Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Puudub.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.,

Telčská 1, 140 00 Praha 4,
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

439504

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014