

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CLADOSOL 100 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 kapsel sisaldab 100 mg itrakonasooli.

INN. *Itraconazolium*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Piklik, punane, läbipaistmatu želatiin-kõvakapsel (0-suurus)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Itrakonasooli suhtes tundlike seeninfektsioonide ravi:

vulvovaginaalne kandidiaas, orofarüingeaalne kandidiaas, *Pityriasis versicolor*, dermatomükosid, onühhomükos (põhjustatud dermatofüütide ja pärmiseente poolt).

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Itrakonasooli kapslid on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb sisse võtta vahetult pärast sööki.

Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

Täiskasvanud

Vulvovaginaalne kandidiaas:

200 mg hommikul ja 200 mg õhtul 1 päeva jooksul.

Orofarüingeaalne kandidiaas:

100 mg 1 kord ööpäevas 2 nädala jooksul.

Pityriasis versicolor:

200 mg 1 kord ööpäevas 1 nädala jooksul.

Tinea corporis/cruris:

100 mg 1 kord ööpäevas 2 nädala jooksul.

Tinea pedis/manus:

100 mg 2 korda ööpäevas 4 nädala jooksul.

Onühhomükoos:

Pulssravi:

Varbaküünte seeninfektsioon koos või ilma sõrmeküünte seeninfektsioonita:

200 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul, järgneb 3-nädalane paus, kokku 3 korda.

Sõrmeküünte seeninfektsioon:

200 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul, järgneb 3-nädalane paus, kokku 2 korda.

või

200 mg 1 kord ööpäevas 3 kuud.

Nahainfektsioonide puhul saavutatakse optimaalne kliiniline toime 1...4 nädalat pärast ravi lõpetamist ning küünte seeninfektsioonide puhul 6...9 kuud pärast ravi lõpetamist. Põhjuseks on itrakonasooli aeglasem elimineerumine nahast ja küüntest kui vereplasmast.

Lapsed

Kuna itrakonasooli (suukaudse lahuse) kasutamise kohta lastel on kliinilised andmed piiratud, ei soovitata seda lastel kasutada, välja arvatud juhul, kui loodetak kasu kaalub üle võimalikud riskid (vt lõik 4.4).

Seeninfektsioonide profülaktika: puuduvad efektiivsuse andmed neutropeeniaga laste kohta.

Annusega 5 mg/kg ööpäevas, manustades kahe üksikannusena, on ohutusandmed piiratud (vt lõik 4.8).

Eakad patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt maksas. Maksatsirroosi korral on täheldatud ravimi biosaadavuse vähenemist suu kaudsel manustamisel, kuigi sellel puudub statistiline tähtsus.

Lõppfaasi poolväärtusaeg tõuseb märkimisväärselt. Vajadusel tuleb annust kohandada.

Vajalik võib olla itrakonasooli kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Itrakonasooli biosaadavus suukaudsel manustamisel võib olla neerupuudulikkusega patsientidel alanenud. Vajadusel tuleb annust kohandada. Vajalik võib olla itrakonasooli kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas.

Itrakonasooli pole võimalik elimineerida dialüüsi teel (vt lõik 4.4).

Alanenud maohappesus

Itrakonasooli imendumine on puudulik maohappesuse alanemise korral. Informatsiooni saamiseks patsientide kohta, kel esineb aklorhüüdrria, või kes tarvitavad maohappesust pärssivaid või maohapet neutraliseerivaid ravimeid, vaadake lõik 4.4.

Puudulik imendumine AIDS-i haigetel ning neutropeeniaga patsientidel võib põhjustada itrakonasooli madalat kontsentratsiooni vereplasmas ning efektiivsuse puudumist. Sellistel juhtudel on vajalik itrakonasooli kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas ning annuse suurendamine 200 mg-ni 2 korda ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus itrakonasooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

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

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

Itrakonasooli kapsleid ei tohi kasutada raseduse ajal (välja arvatud eluohtlikud olukorrad). Vt lõik 4.6.

Itrakonasooli kasutavad fertiilses eas naised peavad rakendama kontratseptiivseid ettevaatusabinõusid. Efektiivset kontratseptsiooni tuleb jätkata kuni esimese menstruatsioonini pärast itrakonasooloravi lõppu.

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 inotroopset toimet ja temaga on kaasnenud teated südame paispuudulikkusest. Südamepuudulikkust registreeriti sagedamini 400 mg ööpäevaste koguanuste spontaansete teadete puhul kui väiksemate ööpäevaste koguanuste puhul, mis näitab, et südamepuudulikkuse risk võib suureneda proportsionaalselt itrakonasooli ööpäevase koguanusega.

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 koguanus) ja individuaalsed südame paispuudulikkuse riskifaktorid. Nende riskifaktorite hulka kuuluvad südamehaigused, nagu isheemiatõbi ja klapiirike; 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 inotroopseid 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 CHF risk.

Maksa kõrvaltoimed

Itrakonasooli kasutamisel on esinenud väga harva tõsiseid hepatotoksilisuse juhtumeid, sh mõned letaalse lõppega ägedad maksapuudulikkuse juhud. Neist juhtudest enamus hõlmas patsiente, kel 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 ilmsesid 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. Suurenenud maksaensüümide aktiivsuse või aktiivse maksahaigusega patsientidel või neil, kellel on esinenud hepatotoksilisus teiste ravimitega, ei tohi ravi alustada, kui loodetak kasu ei ületa maksakahjustuse riski. Sellistel juhtudel on vajalik maksaensüümide jälgimine.

Alanenud maohappesus

Itrakonasooli imendumine kapslitest 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, kel esineb aklorhüüdria (nagu teatud AIDS-i haiged), ning maohappesust pärssivaid ravimeid (H₂-antagonistid, protonpumba inhibiitorid) kasutavad patsiendid peaksid itrakonasooli kapsleid manustama koos karboniseeritud joogiga (näiteks koolajoogiga).

Kasutamine lastel

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

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt maksas. Itrakonasooli suukaudse kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Ravimi manustamisel sellele patsiendirühmale tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2). Tsiirrosiga patsientidel on lõppfaasi poolväärtusaeg pikem ja biosaadavus madalam. Vajalikuks võib osutada annuse kohandamine.

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.

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 sporotrihhooos, blastomükoos, histoplasmoos või krüptokokoos (meningeaalne või mitte-meningeaalne) 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 esineb harvaesinevaid pärilikke häireid nagu fruktoositalumatus, glükoos-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ristuv resistentsus

Süsteemse kandidiaasi 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 omab potentsiaali kliiniliselt olulisteks ravimkoostoimeteks (vt lõik 4.5).

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Itrakonasooli imendumist mõjutavad ravimid

Mao happesust vähendavad ravimid takistavad itrakonasooli imendumist itrakonasooli kapslitest (vt lõik 4.4).

Itrakonasooli metabolismi mõjutavad ravimid

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt 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 kombinatsioon soovitatav.

Kuigi ametlikud uuringud puuduvad, võib samasuguseid toimeid eeldada ka teiste maksaensüüme indutseerivate ravimitega, nagu karbamasepiin, *Hypericum perforatum* (naistepuna), fenobarbitaal ja isoniasiid. Samuti, itrakonasooli ei tohi tarvitada 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist ükskõik millise CYP3A4 indutseeriva ravimiga.

Vastava ensüümi tugevad inhibiitorid, nagu näiteks ritonaviir, indinaviir, sakvinaaviir, sildenafiil, tadalafiil, teatud kasvajattevastased ained, siroliimus, klaritromütsiin ja erütromütsiin, võivad suurendada itrakonasooli biosaadavust.

Itrakonasooli toime teiste ravimite metabolismile

Itrakonasool võib inhibeerida tsütokroom 3A perekonna abil metaboliseeruvate ravimite metabolismi. Selle tulemuseks võib olla nende ravimite toimete, sh kõrvaltoimete tugevnemine ja/või pikenemine. Teise ravimi samaaegsel kasutamisel tuleb informatsiooni metabolismitee kohta vaadata vastava ravimi infolehest. Pärast ravi lõpetamist langeb itrakonasooli kontsentratsioon plasmas järk-järgult, olenevalt annusest ja ravi kestusest (vt lõik 5.2). Seda tuleb arvesse võtta samaaegselt kasutatavale ravimile suunatud itrakonasooli pärssiva toime arvestamisel.

Selle näideteks on:

Järgmiste ravimite kasutamine koos itrakonasooliga on vastunäidustatud:

- Astemisool, bepridiil, tsisapriid, dofetiliid, levatsetüülmetadool (levometadüül), misolastiin, pimosiid, kinidiin, sertindool ja terfenadiin on vastunäidustatud koos itrakonasooliga, kuna koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mille tagajärjeks võib olla QT pikenemine ja harvadel juhtudel *torsade de pointes*.
- CYP3A4 abil metaboliseeruvad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid nagu atorvastatiin, lovastatiin ja simvastatiin.
- Triasolaam ja suukaudne midasolaam.
- Tungaltera alkaloidid nagu dihidroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin).
- Eletriptaan
- Nisoldipiin

Itrakonasooli ja kaltsiumikanali blokaatorite koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb suurenenud CHF risk. Lisaks võimalikele farmakokineetilistele koostoimetele, mis on seotud ravimeid metaboliseeriva ensüümiga CYP3A4, võivad kaltsiumikanali blokaatorid avaldada negatiivseid inotroopseid toimeid, mis võivad summeeruda itrakonasooli vastavate toimetega.

Järgmisi ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega ning nende plasmakontsentratsioone, toimeid või kõrvaltoimeid jälgida. Kui neid kasutatakse koos itrakonasooliga, tuleb nende annuseid vajadusel vähendada:

- Suukaudsed antikoagulandid:
Itrakonasool võib tugevdada varfariini toimet. Sellise kombinatsiooni kasutamisel soovitatakse jälgida protrombiiniaega.
- HIV proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, ritonaviir ja sakvinaaviir:
Tulenevalt faktist, et HIV proteaasi inhibiitorid metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 abil, võib samaaegsel manustamisel oodata nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu.
- Teatavad kasvajattevastased ained nagu busulfaan, dotsetakseel, trimetreksaat ja *Vinca* alkaloidid:
Itrakonasool võib nende ravimite metabolismi pärssida. Samaaegsel manustamisel vähenes busulfaani kliirens 20% võrra.
- CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid nagu dihidropüridiinid ja verapamiil.
- Teatavad immunosupressandid: tsüklosporiin, rapamütsiin (tuntakse ka kui siroliimus) ja takroliimus (itrakonasool võib tõsta nende ravimite kontsentratsioone plasmas, millega võivad kaasneda kõrvaltoimed. Tsüklosporiini, takroliimuse ja siroliimuse kontsentratsiooni tuleb jälgida, kui neid kasutatakse itrakonasooliga samaaegselt).

- Teatavad glükokortikosteroidid nagu budesoniid, deksametasoon (itrakonasool vähendab veenisiseselt manustatud deksametasooni kliirensit 68% võrra), flutikasoon ja metüülprednisoloon (itrakonasool pärsib metüülprednisolooni metabolismi. On täheldatud 4-kordset kontsentratsiooni tõusu ja 2-kordset poolväärtusaja pikenemist. Kui annust ei kohandata, esineb steroidide kõrvaltoimete risk, eriti pikaajalise ravi korral).
- Digoksiin (P-glükoproteiini pärssimise kaudu): Itrakonasool pärsib arvatavasti P-gp. Digoksiini ja itrakonasooli samaaegsel manustamisel on esinenud digoksiini plasmakontsentratsiooni tõus, millega on kaasnud digoksiini mürgistuse sümptomid. Kuna digoksiini eritumine uriiniga on vähenenud, võib arvata, et itrakonasool pärsib P-glükoproteiini toimet, mis transpordib digoksiini neerutuubulirakkudest uriini. Samaaegsel itrakonasooli kasutamisel tuleb digoksiini kontsentratsiooni vereplasmas hoolikalt jälgida.
- Ereksioonihäirete ravimid nagu sildenafil ja tadalafil: Itrakonasool võib tõsta nende ravimite kontsentratsioone vereplasmas, millega võivad kaasneda kõrvaltoimed.
- Alprasolaam: Itrakonasooli ja alprasolaami samaaegse manustamise tagajärjeks oli alprasolaami kliirensi 60%-line pärssimine. Kõrgemad plasmakontsentratsioonid võivad tugevdada ja pikendada uinutavat ja rahustavat toimet.
- Buspiroon: Itrakonasooli ja buspirooni samaaegse manustamise (ühekordne suukaudne annus) tulemuseks oli biosaadavuse märkimisväärne tõus (19-kordne). Kui itrakonasooli ja buspirooni peab andma samaaegselt, tuleb annust kohandada.
- Muud: alfentaniil, brotisolaam, karbamasepiin, tsilostasool, disopüramiid, ebastiin, fentanüül, halofantriin, midasolaam IV, reboksetiin, repagliniid, rifabutiin. Kontsentratsiooni tõusu tähtsust ja nende muutuste olulisust itrakonasooliga koosmanustamise ajal tuleb alles tõestada.

Itrakonasoolil ei ole zidovudiini (AZT) ega fluvastatiiniga koostoimeid sedastatud. Itrakonasoolil ei ole täheldatud indutseerivaid toimeid etinüülöstradiooli ega noretisterooni metabolismile.

Toime valguseonduvusele

In vitro uuringud on näidanud, et itrakonasool ei avalda imipramiini, propranolooli, diasepaami, tsimetidiini, indometatsiini, tolbutamiidi ega sulfametsasiiniga mingeid koostoimeid plasmavalkudega seonduvusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Itrakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud eluohtlikel juhtudel, kus võimalik kasu emale ületab võimaliku kahju lootele (vt lõik 4.3).

Loomuuringutes on itrakonasoolil ilmnenuid reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Itrakonasooli kasutamise kohta raseduse ajal on andmed piiratud. Turuletulekujärgselt on teateid kaasasündinud hälvete kohta. Nende juhtude hulka on kuulunud skeleti, urogenitaaltrakti, südame-veresoonkonna ja silma väärarengud ning ka kromosomaalsed ja liitväärarengud. Kausaalset seost itrakonasooliga ei ole tõestatud.

Epidemioloogilised andmed itrakonasooli toime kohta raseduse esimesel trimestril – enamuses patsientidel, kes said lühiajalist ravi vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu – ei näidanud väärarengute riski tõusu, võrreldes kontrollisikutega, kes ei saanud mingeid teadaolevaid teratogeene.

Fertiilses eas naised

Itrakonasooli kapsleid kasutavad fertiilses eas naised peavad rakendama kontratseptsiooni abinõusid. Efektiivset kontratseptsiooni tuleb jätkata kuni esimese menstruatsioonini pärast itrakonasoolravi lõppu.

Imetamine

Itrakonasool eritub väga väikeses koguses inimese rinnapiima. Itrakonasooli kasutamisel tuleb seetõttu kaaluda, kas loodetav kasu ravist ületab riski imikule. Kahtluse korral peab patsient hoiduma imetamisest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Sõidukite juhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb arvestada kõrvaltoimete nagu peeringluse, nägemishäirete ja kuulmislanguse võimalusega (vt lõik 4.8), mis võivad mõnel juhul tekkida.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on registreeritud itrakonasooli kapslite kliinilistes uuringutes ja/või kõigi itrakonasooli ravimvormide turuletulekujärgsetes spontaansetes teadetes.

Kõrvaltoimed avalduvad ligikaudu 9% patsientidest itrakonasooli kasutamise ajal. Patsientidel, kellele on määratud pikendatud (ca 1 kuu) ravikuur, on tõenäosus kõrvaltoimete tekkimiseks suurem (ca 15% patsientidest).

Kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud 2104 patsienti, kes said itrakonasooli dermatomükooside või onühhomükooside raviks, olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed gastrointestinaalse, dermatoloogilise ja hepaatilise 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 (1/10000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10000), 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, hüpertriglytserideemia

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: paresteesia, peavalu, peeringlus

Harv: hüpesteesia

Teadmata: perifeerne neuropaatia*

Silma kahjustused

Harv: nägemishäire

Teadmata: hägune nägemine ja diploopia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Teadmata: mööduv või püsiv kuulmislangus*

Südame häired

Teadmata: südame paispuudulikkus*

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: kopsuturse

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, iiveldus

Aeg-ajalt: maitsehäire, meteorism, oksendamine düspepsia, kõhulahtisus ja kõhukinnisus

Harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

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

Harv: maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus

Teadmata: letaalse lõppega äge maksapuudulikkus*, tõsine maksatoksilisus*, hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve

Aeg-ajalt: nõgestõbi, alopeetsia, sügelus

Teadmata: toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, mitmekujuline erüteem, eksfoliativne 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 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

Andmed puuduvad.

Avalduda ning intensiivistuda võivad iiveldus, kõhuvalu, pearinglus, peavalu ning teised kirjeldatud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavaid ravimeetmeid. Ühe tunni jooksul pärast ravimi suure annuse sissevõtmist võib teha maoloputust. Vajadusel võib manustada aktiivsütt. Spetsiifilist antidooti ei ole. Itrakonasool ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid

ATC-kood: J02A C02

In vitro uuringud on näidanud, et itrakonasool pärssib ergosterooli sünteesi seenerakus. Ergosterool on seeneraku membraani eluliselt oluline komponent. Selle sünteesi pärssimine tagab ravimi seenevastase toime.

Itrakonasool on triasooli derivaat ning omab efektiivsust dermatofüütidest (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), pärmiseentest (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., kaasaarvatud *C. albicans*, *C. glabrata* ja *C. krusei*), seentest *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenkii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* ja teistest seentest ning pärmiseentest põhjustatud infektsioonide korral.

Seentel *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* ja flukonasool-resistentsetel *Candida* spp. tüvedel on sageli vähenenud tundlikkus itrakonasooli suhtes. Itrakonasool ei oma toimet järgmiste seente suhtes: *Zygomycetes* (*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 (keskmiselt 5 aastat). Enamikul patsientidest (78%) oli tulemas allogeenne luuüdi siirdamine hematoloogilise maliigsuse 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 oksendamise, maksafunktsiooni häire ja kõhuvalu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Itrakonasooli biosaadavus suukaudsel kasutamisel on maksimaalne, kui ravimit võetakse kohe pärast sööki. Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 3...4 tunni pärast. Eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõppfaasi poolväärtusaeg plasmast on 1...1,5 päeva. Pideva manustamise korral saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 1...2 nädala pärast. Ittrakonasooli tasakaalukontsentratsioon plasmast 3...4 tundi pärast manustamist on 0,4 mikrogrammi/ml (100 mg ööpäevas), 1,1 mikrogrammi/ml (200 mg ööpäevas) ning 2,0 mikrogrammi/ml (200 mg 2 korda ööpäevas). Imendumine sõltub pH-st, kõrgeenenud mao pH korral on imendumine väiksem.

Jaotumine

Itrakonasool seondub vereplasma valkudega 99,8% ulatuses. Ravimi kontsentratsioon täisveres on 60% plasmakontsentratsioonist. Seandumine keratiniseerunud kudedes, eriti nahas, on 4 korda suurem kui plasmast, ning itrakonasooli elimineerumine sealt on seotud epidermise regeneratsiooniga. Erinevalt plasmast, kust ravim kaob juba 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, säilib toimiv kontsentratsioon nahas pärast 4-nädalast ravi veel 2...4 nädalat pärast ravimi manustamist. Ittrakonasooli võib leida küünte keratiinis juba 1 nädal pärast ravi alustamist ning itrakonasooli sisaldus küüntes püsib vähemalt 6 kuud pärast 3-kuulise ravikuuri lõpetamist. Ittrakonasooli esineb ka räsus ning vähemal määral ka higis.

Terapeutiline kontsentratsioon tupe epiteelis säilib 2 päeva pärast 3-päevase ravikuuri lõpetamist (annusega 200 mg ööpäevas) ning 3 päeva pärast ühepäevase kuuri lõpetamist (annusega 200 mg hommikul ja õhtul).

Metabolism

Itrakonasool metaboliseerub maksas peamiselt CYP3A4 isoensüümi kaudu arvukateks metaboliitideks. Üks metaboliitidest on hüdroksü-itrakonasool, millel *in vitro* on itrakonasooliga võrdne seentevastane toime. Bioanalüüsiga hinnatud seentevastane toime on ligikaudu 3 korda suurem kui itrakonasooli toime, mõõdetuna kõrgefektiivse vedelikkromatograafia (HPLC) abil.

Eritumine

3...18% annusest eritub muutumatul kujul roojaga. Neerude kaudu eritub vähem kui 0,03% annusest. Ligikaudu 35% annusest eritub uriiniga ühe nädala jooksul erinevate metaboliitidena.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Itrakonasooli plasmakontsentratsioon neerupuudulikkuse korral võib olla subterapeutiline (vt lõik 4.2). Ittrakonasool ei ole hemodialüüsitav.

Maksakahjustus

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt maksas. Lõppfaasi poolväärtusaeg tõuseb maksakahjustuse korral märgatavalt (vt lõik 4.2).

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Põhilised elundid, kuhu itrakonasool tungib, tehti kindlaks loomkatsetega korduva annustamise järgselt: neerupealiste koor, maks, mononukleaarsete fagotsüütide süsteem ning lipiidide ainevahetushäiretega kaasnevad ksantoomirakud erinevates organites.

Itrakonasoolil puudub mutageenne toime.

Isaste rottide prekliinilistel uuringutel avastati sagenenud pehmete kudede sarkoomi arenemise juhtumid, mis on seostatavad mitte-neoplastiliste, krooniliste sidekoe põletikuliste reaktsioonide esinemissageduse tõusuga, mille põhjustas kõrgeenenud kolesteroolitase veres ja kolesterool sidekoes.

Puuduvad tõendid itrakonasooli primaarsest mõjust fertiilsusele. Suurte annuste manustamisel rottidele ning hiirtele avastati annusest sõltuv toksiline toime emale ja lootele ning teratogeenne toime. Rottidel seisnes teratogeensus suuremates skeleti defektides, hiirtel esines seljaajusong ja makroglossia.

Noortel koertel leiti üldist luuminaali tiheduse vähenemist pärast korduvat itrakonasooli manustamist.

Kolmes rottidel kasutatud toksikoloogilises uuringus põhjustas itrakonasool luudefekte. Need hõlmasid luuplaadi vähenenud aktiivsust, suurte luude *zona compacta* õhenemist ning suurenenud luuhaprust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis)

Hüpromelloos

Sorbitaansteeraat

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

Želatiin-kõvakapsel:

Kate/korpus:

Želatiin

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/Alumiinium blisterpakend

Blisterpakend sisaldab 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 ja 84 kapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18, D-61118 Bad Vilbel,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

495205

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014