

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Itraproton®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100mg itraconazole

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Γυναικολογικές ενδείξεις:

A) οξεία αιδοιοκολπική καντιντίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας

B) υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπική καντιντίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας, εφόσον έχει επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια (συχνά είναι μη λοιμώδους αιτιολογίας, αλλά αλλεργική ή εξ υπερευαισθησίας).

Δερματολογικές/Οφθαλμολογικές ενδείξεις ως εναλλακτική θεραπεία στις μυκητιασικές που προκαλούνται από δερματόφυτα και ζυμομύκητες, στην ποικιλόχρου πιτυρίαση και στη μυκητιασική κερατίτιδα. Σημείωση: Η συστηματική θεραπεία στις παραπάνω ενδείξεις προτιμάται όταν η λοίμωξη εκτείνεται σε μεγάλη περιοχή του δέρματος, αφορά στο τριχωτό της κεφαλής και νύχια ή αρρώστους με διαταραγμένους αμυντικούς μηχανισμούς, κακή ανταπόκριση της τοπικής θεραπείας και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.

Ονυχομυκητιάσεις που προκαλούνται από δερματόφυτα και ζυμομύκητες (είδη Trichophyton, Candida κ.λπ.) που έχουν επιβεβαιωθεί και εργαστηριακά.

Συστηματικές μυκητιάσεις:

- Πνευμονική και εξωπνευμονική ασπεργίλλωση
- Εναλλακτική θεραπεία στη συστηματική καντιντίαση

Εναλλακτική θεραπεία στις κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση σε ασθενείς HIV θετικούς
- Ενδημικές μυκητιάσεις: ιστοπλάσωση, βλαστομύκωση, παρακοκκιδιομύκωση.

Σημείωση: Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν καλλιέργειες και να γίνονται κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις (άμεση μικροσκοπηση, βιοψίες, ορολογικές εξετάσεις) ώστε να απομονωθεί και να ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγοντας.

• Προφυλακτικά: για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή προφύλαξη της ιστοπλάσωσης σε ασθενείς με AIDS. Εναλλακτικά για την προφύλαξη της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS. Επιστάται η προσοχή στο γεγονός ότι η χρόνια χορήγηση αζολών, αν και σε μικρότερο βαθμό η ιτρακοναζόλη, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης C. Krusei, Aspergillus, Mucorales, Fusarium, T. Glabrata, που συχνά παρουσιάζουν φυσική αντοχή στις αζόλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστη απορρόφηση, είναι σημαντικό να λαμβάνονται τα καψάκια αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταποθούν ολόκληρα

Η απομάκρυνση της ιτρακοναζόλης από τους ιστούς του δέρματος και των ονύχων είναι βραδύτερη από

Πάθηση	Ημερήσια δόση	Διάρκεια θεραπείας
• Αιδοιοκολπτική καντιντίαση οξεία ή υποτροπιάζουσα	200 mg, 2 φορές ημερησίως ή 200 mg εφάπαξ	1 ημέρα 3 ημέρες (να αποκλεισθεί εγκυμοσύνη)
• Ποικιλόχρους πιτυρίαση	200 mg εφάπαξ	7 ημέρες
• Δερματοφυτίες	200 mg εφάπαξ 100 mg εφάπαξ	7 ημέρες ή 15 ημέρες
Περιοχές με υπερεκράτωση όπως για tinea pedis (πέλματα) και tinea manus (παλάμες) απαιτούν επιπρόσθετη θεραπεία 200 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ή 100 mg ημερησίως, για 30 ημέρες		
• Καντιντίαση στόματος φαρμαγικής κοιλότητας σε ασθενείς HIV (+)	100 mg εφάπαξ	15 ημέρες
Σε ορισμένες κατηγορίες ανοσοκατασταλμένων ασθενών, όπως ουδεροπενικοί, μεταμοσχευθέντες ή ασθενείς με AIDS, η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης, μπορεί να μειωθεί. Συνεπώς, οι δόσεις ίσως χρειασθεί να αυξηθούν.		
• Μυκητιασική κερατίτις	200 mg εφάπαξ	21 ημέρες
• Ονυχομυκητίαση	200 mg εφάπαξ ή 200 mg 2 φορές ημερησίως μια εβδομάδα ανά μήνα	3 μήνες 3 μήνες (χέρια) 3-4 μήνες (πόδια)

αυτήν του πλάσματος. Γι' αυτό, άριστα κλινικά και μυκητολογικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται 2 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας για δερματικές μολύνσεις, και 6-9 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας για μολύνσεις των ονύχων.

Συστηματικές μυκητιάσεις

(η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με τη θεραπευόμενη μόλυνση)

Ασπεργίλλωση	200mg/12ωρο	2-5 μήνες	Ισχύει για περιπτώσεις επιθετικής και διάσπαρτης νόσου σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
Καντιντίαση	100-200 mg εφάπαξ	3 εβδομάδες - 7 μήνες	Σε περιπτώσεις διάσπαρτης νόσου αύξηση της δόσης σε 200mg/12ωρο
Μη-μηνιγγιτιδική κρυπτοκοκκωση	200 mg εφάπαξ ημερησίως.	2 μήνες-1 έτος	Δεν είναι φάρμακο πρώτης επιλογής. Για θεραπεία συντήρησης 200 mg/12ωρο, εφ' όρου ζωής
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	200 mg/12ωρο	4-6 εβδομάδες	
Ιστοπλάσωση	200 mg εφάπαξ 200mg, 2 φορές την ημέρα	8 μήνες	
Σποροτρίχωση Παρακοκκιδιομύκωση	100 mg εφάπαξ 100 mg εφάπαξ	3-12 μήνες 6 μήνες	
Χρωμομύκωση	100-200 mg εφάπαξ	6 μήνες	
Βλαστομύκωση	100 mg εφάπαξ 200mg, 2 φορές την ημέρα	6 μήνες	

4.3 Αντενδείξεις

- ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα έκδοχα του.
- σύγχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μίζολαστίνη, δοφετιλίδιο, σιζαπρίδη, κινιδίνη, πιμοξίδιο, μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (ρεδουκτάσης) όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη, τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μεδαζολάμη
- κύηση-γαλουχία (βλ. και 4.6).

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση ιτρακοναζόλης

- Σε μελέτη υγιών εθελοντών με την ενέσιμη μορφή ιτρακοναζόλης παρατηρήθηκε προδική ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η οποία υποχώρησε πριν από την επόμενη έγχυση. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με την από του στόματος μορφή δεν είναι γνωστή. Οι ασθενείς με λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια ίσως θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Η ιτρακοναζόλη έχει προκαλέσει αρνητική ινότροπο δράση και έχει συσχετισθεί με αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ιτρακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας εκτός εάν το όφελος υπερτερεί καθαρά του κινδύνου. Αυτή η εξοικειωμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως τη σοβαρότητα της πάθησης, το δοσολογικό σχήμα, και τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν καρδιακή νόσο, όπως η ισχαιμική και η βαλβιδική νόσος, σημαντική πνευμονική νόσος, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος και νεφρική ανεπάρκεια και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να ακολουθούν την αγωγή με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ιτρακοναζόλη θα πρέπει να διακοπεί.

- Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορεί να έχουν αρνητική ινότροπο δράση, η οποία μπορεί να προστίθεται σε αυτή της ιτρακοναζόλης. Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχρόνηση ιτρακοναζόλης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

- Η ιτρακοναζόλη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (βλέπε 4.5: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

- Σε περιπτώσεις γυναικών με αναπαραγωγική ικανότητα που κρίνεται απαραίτητη η συνταγογράφηση, πρέπει να επιβεβαιωθεί πρώτα ότι δεν εγκυμονούν και να επιλεγεί έγκαιρα αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης.

- Μειωμένη γαστρική οξύτητα: Η απορρόφηση της ιτρακοναζόλης είναι ανεπαρκής όταν η γαστρική οξύτητα είναι μειωμένη. Σε ασθενείς που παράλληλα λαμβάνουν αντιόξινα (π.χ. υδροξειδίο του αργιλίου) αυτά θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 2 ώρες μετά από τη λήψη της ιτρακοναζόλης. Ασθενείς με αχλωρυδρία, ορισμένοι ασθενείς με AIDS ή ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της γαστρικής έκκρισης (π.χ. H2-ανταγωνιστές, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να λαμβάνουν την ιτρακοναζόλη μαζί με ποτό που περιέχει ανθρακικό (τύπου Cola).

- Παιδιατρική χρήση: Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιτρακοναζόλης δεν έχουν τεκμηριωθεί στα παιδιά. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα στα παιδιά. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά παρά μόνο εάν η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει τους δυνητικούς κινδύνους.

- Νεφρική ανεπάρκεια: Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης με καψάκια ιτρακοναζόλης παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα και ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί αναγκαίο.

Συνιστάται να παρακολουθείται εργαστηριακά η ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο υπό συνεχιζόμενη για διάστημα μεγαλύτερο του ενός μηνός θεραπεία. Ασθενείς που εκδηλώνουν συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως ανορεξία, ναυτία, έμετο, κόπωση, επιγαστρικό άλγος, υπέρχρωση ούρων ή αποχρωματισμό κοπράνων, να υποβάλλονται αμέσως σε έλεγχο. Εάν η ηπατική λειτουργία είναι επηρεασμένη η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων ή με ενεργό ηπατικό νόσημα ή που έχουν στο αναμνηστικό τους ηπατική τοξικότητα από άλλα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, εκτός εάν η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει τον κίνδυνο της ηπατικής βλάβης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων είναι αναγκαία. Σημειώνεται ότι έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ιδιοσυγκρασικής ηπατίτιδας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν ιτρακοναζόλη.

- Ηπατική ανεπάρκεια: η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Η τελική ημπερίοδος ζωής της ιτρακοναζόλης σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι ελαφρώς παρατεταμένη. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ιτρακοναζόλης είναι ελαφρώς μειωμένη σε κίρρωτικούς ασθενείς. Συνιστάται να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης στο πλάσμα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία όταν απαιτείται.

- Εάν εμφανισθεί νευροπάθεια που μπορεί να αποδίδεται στη χρήση της ιτρακοναζόλης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

- Σε HIV θετικούς αρρώστους η συχνά προϋπάρχουσα υποχλωρυδρία μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου. Η ταυτόχρονη χορήγηση Zidovudine και ιτρακοναζόλης στους αρρώστους αυτούς δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στον ορό του πρώτου.

- Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διασταυρούμενη υπερευαισθησία μεταξύ ιτρακοναζόλης και άλλων αζολικών αντιμυκητιασικών φαρμάκων. Πρέπει να δίδεται προσοχή στη χορήγηση ιτρακοναζόλης σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

1. Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της ιτρακοναζόλης:

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και φαινοϊνίνη. Επειδή η βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης και της υδροξυ-ιτρακοναζόλης ήταν μειωμένη σε αυτές τις μελέτες, σε τέτοια έκταση, ώστε η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι σημαντικά ελαττωμένη, ο συνδυασμός της ιτρακοναζόλης με αυτούς τους ισχυρούς ενζυμικούς αναστολείς δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επίσημα κλινικά στοιχεία για άλλους ενζυμικούς επαγωγείς όπως η καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και η ισοιαζιδίνη, αλλά παρόμοιες δράσεις πρέπει να αναμένονται. Επειδή η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως διαμέσου του CYP3A4, ισχυροί αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης. Παραδείγματα είναι ριτοναβίρη, ινδιναβίρη και κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη.

2. Επίδραση της ιτρακοναζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων:

2.1 Η ιτρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω της οδού του κυτοχρώματος 3A. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αύξηση ή/και παράταση της δράσης συμπεριλαμβανομένων και των παρενεργειών τους. Μετά τη λήψη της θεραπείας, τα επίπεδα πλάσματος της ιτρακοναζόλης ελαττώνονται σταδιακά, γεγονός που εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται η ανασταλτική δράση της ιτρακοναζόλης σε συγχρηγούμενα φάρμακα.

Παραδείγματα είναι:

- Φάρμακα των οποίων η χορήγηση αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρακοναζόλη:
Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιλζολαστίνη, σιζαπριδίνη, τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, δοφεριλίδη, κινιδίνη, πιμαζόλη, και μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (ρεδουκτάσης), όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη.
Σε ταυτόχρονη χορήγηση τρακοναζόλης και τερφεναδίνης ή αστεμιζόλης ή πιμαζόλης ή σιζαπριδίνης έχουν περιγραφεί σοβαρά καρδιαγγειακά συμπτώματα και θάνατος. Η ταυτόχρονη χορήγηση αζολών όπως η τρακοναζόλη και σιζαπριδίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες, torsade de pointes).
 - Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στο πλάσμα, οι επιδράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται. Η δοσολογία τους, αν συγχρηγοούνται με τρακοναζόλη, πρέπει να ελαττώνεται, αν κριθεί αναγκαίο.
 - Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα
 - Αντιδιαβητικά από το στόμα. Έχει αναφερθεί σοβαρή υπογλυκαιμία σε ταυτόχρονη χορήγησή τους με αντιμυκητιασικά από το στόμα. Σε περίπτωση συγχρηγοήσεως απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.
 - Αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως η ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, σακουιναβίρη.
 - Ορισμένα αντιεπιπλασματικά φάρμακα όπως τα αλκαλοειδή της Vinca, μπουσουφάνη, δοσεταξέλη και τριμερεξάτη.
 - Μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 Αναστολείς των διαύλων Ασβεστίου όπως διυδροπυριδίνη και βεραπαμίλη. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορεί να έχουν αρνητική ινοτρόπο δράση, η οποία μπορεί να προστίθεται σε αυτή της τρακοναζόλης. Η τρακοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχρηγοήση τρακοναζόλης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου.
 - Ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: κυκλοσπορίνη, τακρόλμους, ραπαμυκίνη (επίσης γνωστή ως σιρόλμους).
 - Άλλα: διγοξίνη, καρβαμαζεπίνη, βουσιπρόνη, αλφαινανύλη, αλπραζολάμη, βρωπιζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη ενδοφλέβια, ριφαβουτίνη, εμπαστίνη, ρεμποεστίνη. Εάν η μιδαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως, απαιτείται ιδιαίτερη μέριμνα, μια και η ηρεμιστική δράση μπορεί να παραταθεί.
- 2.2 Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της τρακοναζόλης με AZT (zidovudine). Δεν έχουν παρατηρηθεί επαγωγικές επιδράσεις της τρακοναζόλης στο μεταβολισμό της αιθινυλοιστραδιόλης και νορεθιστερόνης.
3. **Επίδραση στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες:**
Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της τρακοναζόλης και ιμιπραμίνης, προπρανολόλης, διαζεπάμης, σιμετιδίνης, ινδομεθακίνης, τολβουταμίδης και σουλφαμεθαζίνης.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Χορήγηση κατά την κύηση

Η χορήγηση υψηλών δόσεων τρακοναζόλης σε εγκύους αρουραίους (40mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες δόσεις) και ποντίκια (80mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες δόσεις) έδειξε ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στο έμβρυο και ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σ' αυτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες για τη χρήση της τρακοναζόλης σε εγκύους γυναίκες, δια τούτο η χρήση του σε αυτές αντενδείκνυται. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρακοναζόλη μέχρι την επόμενη έμμηνου ρήση που ακολουθεί μετά το τέλος της θεραπείας με τρακοναζόλη.

Η τρακοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους μόνο σε περιπτώσεις συστηματικών μυκητιάσεων που απειλούν τη ζωή και σ' αυτές τις περιπτώσεις μόνον όταν η δυνητική ωφέλεια υπεραντασταθμίζει το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Χορήγηση κατά τη γαλουχία

Ένα μικρό ποσοστό τρακοναζόλης απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ασθενής δεν πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρακοναζόλη.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με καψάκια τρακοναζόλης ήταν γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακά άλγη, και δυσκοιλιότητα. Λιγότερο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, αναστρέψιμες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, ανωμαλίες στον έμμηνο κύκλο, ζάλη και αλλεργικές αντιδράσεις (κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα). Μεμονωμένες περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας και συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν επίσης αναφερθεί.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οιδήματος, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικού οιδήματος.

Ειδικότερα σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μακροχρόνια συνεχιζόμενη θεραπεία (περίπου ένα μήνα) αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποκαλιαιμίας, ηπατίτιδας και τριχόπτωσης.

Σημειώνεται ότι έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ιδιοσυγκρασιακής ηπατίτιδας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας σε ασθενείς που ελάμβαναν τρακοναζόλη.

Έχει περιγραφεί σοβαρή υπογλυκαιμία σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα από του στόματος υπογλυκαιμικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα. Σε διάστημα μιας ώρας από τη λήψη, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου. Αν θεωρηθεί απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας. Η τρακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Δεν υπάρχει ειδικό αντιδοτό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J02AC02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η τρακοναζόλη είναι ένα τριαζολικό παράγωγο, δραστικό κατά των μολύνσεων από δερματόφυτα (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), ζυμομύκητες (*Candida* spp., συμπεριλαμβανομένων *C. albicans*, *C. glabrata* και *C. Krusei*, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus neoformans*), Ασπεργίλλο (*Aspergillus* spp.), *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* και πολλούς άλλους ζυμομύκητες και παθογόνους μύκητες.

Μελέτες in vitro έχουν αποδείξει ότι η τρακοναζόλη αναστέλλει τη σύνθεση της εργοστερόλης στα κύτταρα των μυκήτων. Η εργοστερόλη είναι ένα θεμελιώδες συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Η παρεμπόδιση της σύνθεσης της εργοστερόλης τελικά καταλήγει σε αντιμυκητιασική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης τρακοναζόλης είναι μέγιστη όταν δίνεται αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται 3-4 ώρες μετά από

μια δόση χορηγούμενη από του στόματος. Η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι διφασική με τελική ημιπερίοδο ζωής 1-1,5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης τρακοναζόλης σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από 1-2 εβδομάδες. Τα σταθερά επίπεδα τρακοναζόλης στο πλάσμα 3-4 ώρες μετά τη λήψη είναι 0,4 μg/ml (100 mg 1 φορά ημερησίως), 1,2 μg/ml (200 mg 1 φορά ημερησίως) και 2,0 μg/ml (200 mg 2 φορές ημερησίως).

Η τρακοναζόλη συνδέεται κατά 99,8% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι συγκεντρώσεις της τρακοναζόλης στο ολικό αίμα ανέρχονται στο 60% αυτών του πλάσματος. Η πρόσληψη στους ιστούς, ιδιαίτερα του δέρματος, είναι μέχρι 4 φορές υψηλότερη από ότι στο πλάσμα και η απομάκρυνση της τρακοναζόλης συσχετίζεται με την επιδερμική ανανέωση. Σε αντίθεση με τα επίπεδα στο πλάσμα που καθίστανται μη ανιχνεύσιμα μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας, τα θεραπευτικά επίπεδα στο δέρμα παραμένουν για 2-4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων. Επίπεδα της τρακοναζόλης έχουν ανιχνευθεί στην κερατίνη στβάδα των ονύχων από την πρώτη κιόλας εβδομάδα μετά το τέλος μιας τριμήνιας θεραπείας. Η τρακοναζόλη ευρίσκεται επίσης στο σμήγμα και σε μικρότερη έκταση τον ιδρώτα. Η τρακοναζόλη επίσης, καταναίεται εκτεταμένα σε ιστούς που είναι επιρρεπείς σε μυκητιασικές μολύνσεις. Οι συγκεντρώσεις στους πνεύμονες, νεφρούς, ήπαρ, οστά, στομάχι, σπλήνα και μυς βρέθηκαν να είναι 2-3 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες του πλάσματος. Τα θεραπευτικά επίπεδα στον κοιλιακό ιστό διατηρούνται επί 2 ημέρες μετά τη διακοπή τριήμερης θεραπείας με 200mg ημερησίως, και για 3 ακόμα ημέρες μετά τη διακοπή μονοήμερης θεραπείας με 200mg, 2 φορές ημερησίως.

Η τρακοναζόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ σε μεγάλο αριθμό μεταβολιτών

Ένας από τους μεταβολίτες είναι η υδροξυ-τρακοναζόλη η οποία in vitro έχει μια παρόμοια αντιμυκητιασική δράση με την τρακοναζόλη. Τα αντιμυκητιασικά επίπεδα του φαρμάκου μετρούμενα με βιολογική μέθοδο ήταν περίπου 3 φορές από εκείνα της τρακοναζόλης μετρούμενα με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η απομάκρυνση από τα κόπρανα της αρχικής ουσίας ποικίλλει μεταξύ του 3-18% της δόσεως. Η απομάκρυνση από τους νεφρούς της αρχικής ουσίας είναι λιγότερη από 0,03% της χορηγηθείσης δόσεως. Περίπου το 35% της δόσης αποβάλλεται με την μορφή μεταβολιτών από τα ούρα μέσα σε 1 εβδομάδα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα: Sugar spheres, Poloxamer, Hypromellose.

Σύνθεση κενής κάψουλας: Indigo carmine E132, Cl 73015, Quinoline yellow E104, Cl 47005, Titanium dioxide E171, Cl 77891, Water, Gelatine.

Sugar spheres: Sucrose 80-91,5%, Maize starch 8,5-20%, Purified water max 1,5%.

6.2 Ασυμβατότητες: Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής: 24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Κουτί που περιέχει 6 σκληρά καψάκια των 100mg σε blister (BLIST 1x6) ή

Κουτί που περιέχει 18 σκληρά καψάκια των 100mg σε blister (BLIST 3x6)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταποθούν ολόκληρα αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

PROTON PHARMΑ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ, Αχαΐας 4 και Τροχίνιας 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190, e-mail: proton@protonpharma.gr.

8. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ: LICONSA S.A., GUADALASARA, SPAIN

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 5510/26-2-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 3-11-2006

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -