

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ITRACONAZOL ACTAVIS 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg itrakonazola (*Itraconazolum*).

Palīgvielas: Katra cietā kapsula satur 224,31 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Necaurspīdīgas cietās želatīna kapsulas (Nr. 0) ar zaļu vāciņu un korpusu, kas pildītas ar dzeltenīgi-bēšām sfēriskām mikrogranulām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Itrakonazols indicēts sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai, ko apliecina mikroskopija un/vai kultūras, kur nepieciešama sistēmiska ārstēšana:

Vulvovagināla kandidoze, mutes kandidoze, *Pityriasis versicolor*, dermatomikozes, onihomikozes (dermatofītu un rauga sēnīšu izraisītas).

Jāpievērš uzmanība oficiālajiem ieteikumiem par pareizu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Itrakonazol Actavis kapsulas ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jālieto tūlīt pēc ēšanas.

Kapsulas jānorij veselas.

Pieaugušie

Vulvovagināla kandidoze

200 mg no rīta un 200 mg vakarā vienu dienu.

Mutes kandidoze

100 mg vienu reizi dienā divas nedēļas ilgi.

Pityriasis versicolor

200 mg vienu reizi dienā vienu nedēļu.

Tinea corporis/cruris

100 mg vienu reizi dienā divas nedēļas ilgi.

Tinea pedis/manus

100 mg divas reizes dienā 4 nedēļas ilgi.

Onihomikozes

Pulsa terapija:

Kāju nagi ar vai bez inficētiem roku nagiem:

200 mg divas reizes dienā 7 dienas ilgi, kam seko 3 nedēļu intervāls bez zāļu lietošanas; kopumā 3 kursi.

Roku nagi

200 mg divas reizes dienā 7 dienas ilgi, kam seko 3 nedēļu intervāls bez zāļu lietošanas; kopumā 2 kursi.

vai:

200 mg vienu reizi dienā 3 mēnešus ilgi.

Lai ārstētu īpašas pacientu grupas, piemēram, diabēta pacientus un pacientus ar imūnās sistēmas traucējumiem, skatīt apakšpunktu 4.4.

Ādas infekcijām optimālais klīniskais efekts tiek sasniegts 1 – 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas un nagu infekcijām - 6 – 9 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tas ir tādēļ, ka itraconazola eliminācija no ādas un nagiem ir lēnāka nekā no plazmas.

Bērni

Pieredze ārstējot bērnus, kuri jaunāki par 12 gadiem ir ierobežota, skatīt apakšpunktu 4.4.

Gados vecāki pacienti

Tā kā klīniskā informācija ir ierobežota, itraconazolu gados vecākiem pacientiem drīkst lietot, tikai tad, ja iespējamais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku.

Aknu darbības traucējumi

Itraconazols pārsvarā tiek metabolizēts aknās. Terminālais eliminācijas pusperiods ir nedaudz pagarināts, un pacientiem ar aknu cirozi novēro nedaudz samazinātu perorālo biopieejamību. Šādiem pacientiem nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva. Var būt nepieciešams kontrolēt itraconazola līmeni plazmā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju var būt nepietiekams itraconazola terapeitiskais līmenis plazmā. Attiecībā uz devas pielāgošanu šiem pacientiem pieredze ir ierobežota. Var būt nepieciešams kontrolēt itraconazola līmeni plazmā. Itraconazolu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Samazināta kuņģa aciditāte

Ja kuņģa aciditāte ir samazināta, itraconazola uzsūkšanās samazinās. Informāciju par pacientiem ar ahlorhidriju un pacientiem, kuri lieto skābes sekrēciju nomācošas vai skābi neitralizējošas zāles, skatīties apakšpunktā 4.4.

AIDS slimnieki un pacienti ar neitropēniju

AIDS slimniekiem un pacientiem ar neitropēniju samazinātā uzsūkšanās izraisa samazinātu itraconazola līmeni asinīs un nepietiekamu iedarbību. Šādos gadījumos jākontrolē itraconazola līmenis asinīs un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret itraconazolu vai jebkuru no palīgvielām.

Itraconazolu grūtniecēm drīkst nozīmēt tikai dzīvībai bīstamos gadījumos, un tikai tad, kad iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Vienlaicīga itraconazola lietošana ar terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu, cisapīdu,

triazolāmu un iekšķīgi lietojamu midazolāmu, dofetilīdu, hinidīnu, pimoziīdu, melno rudzu graudu alkaloīdiem (piemēram, ergotamīnu un dihidroergotamīnu), kā arī CYP3A4 metabolizētiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, piemēram, lovastatīnu, simvastatīnu un atorvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot intravenozi ievadāmu itrakonazolu, tika novērota pārejoša, asimptomātiska kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanās.

Itrakonazolam piemīt negatīvs inotrops efekts un tā lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par sastrēguma sirds mazspēju. Itrakonazolu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju vai sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, ja vien ieguvums nepārprotami atsver risku. Veicot šo riska/ieguvuma izvērtējumu, jāņem vērā tādi faktori kā indikācijas smaguma pakāpe, deva un ārstēšanas ilgums, kā arī sastrēguma sirds mazspējas individuālie riska faktori. Šie pacienti jāinformē par sastrēguma sirds mazspējas pazīmēm un simptomiem. Šie pacienti jāārstē ļoti piesardzīgi un ārstēšanas laikā jākontrolē, vai neveidojas sastrēguma sirds mazspējas pazīmes un simptomi. Ja ārstēšanas laikā parādās šādas pazīmes vai simptomi, itrakonazola lietošana jāpārtrauc.

Jāievēro piesardzība, ja itrakonazolu nozīmē vienlaicīgi ar kalcija kanālu blokatoriem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Itrakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Lietojot itrakonazolu vienlaicīgi ar zālēm, kas tiek metabolizētas caur CYP3A4 starpniecību, var ievērojami palielināties to koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Itrakonazolu nedrīkst lietot 2 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, kā arī terapijas laikā ar CYP3A4 inducējošām zālēm (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli).

Itrakonazola lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm var izraisīt subterapeutisku itrakonazola koncentrāciju plazmā un tādā veidā terapijas neizdošanos (skatīt apakšpunktu 4.5).

Samazinātas kuņģa aciditātes gadījumā samazinās itrakonazola uzsūkšanās. Pacientiem, kuri saņem arī skābi neitralizējošus līdzekļus (piemēram, alumīnija hidroksīdu), tie jālieto vismaz 2 stundas pēc itrakonazolu kapsulu lietošanas. Pacientiem ar ahlorhidriju, piemēram, noteiktiem AIDS slimniekiem un pacientiem, kuri lieto skābes sekrēciju nomācošas zāles (piemēram, H₂-antagonistus, protona sūkņa inhibitorus), itrakonazola kapsulas ieteicams nozīmēt kopā ar skābi saturošiem dzērieniem, jo adekvātai absorbcijai nepieciešams zems pH līmenis kuņģī.

Lietojot itrakonazolu, ļoti retos gadījumos attīstījās nopietna hepatotoksicitāte, tai skaitā daži letāli akūtas aknu mazspējas gadījumi. Daži no šiem gadījumiem radās pacientiem, kuriem iepriekš nebija aknu saslimšanas, un daži no tiem tika novēroti ārstēšanās pirmajā mēnesī, tai skaitā, kāds pirmajā nedēļā. Pacientiem, kuri terapijā saņem itrakonazolu, jāapsver aknu funkcijas novērošana. Pacienti jāapmāca nekavējoties ziņot savam ārstam par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par hepatītu, tie ir anoreksija, slikta dūša, vemšana, nogurums, sāpes vēderā vai tumšs urīns. Šiem pacientiem nekavējoties jāpārtrauc terapija un jāveic aknu darbības pārbaude. Vairums nopietno hepatotoksicitātes gadījumu radās pacientiem ar jau iepriekš esošu aknu slimību, pacientiem, kuri tika ārstēti sistēmisku indikāciju dēļ, pacientiem, kuriem bija citi nopietni medicīniski stāvokļi, un/vai kuri lietoja citas hepatotoksiskas zāles. Pacientiem ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni vai aktīvu aknu slimību, vai pacientiem, kuriem ir bijis toksisks aknu bojājums citu zāļu lietošanas rezultātā, ārstēšanu nevajadzētu uzsākt, ja vien iespējamais ieguvums nepārsniedz aknu bojājuma risku.

Šādos gadījumos nepieciešama aknu enzīmu līmeņa novērošana.

Nav informācijas par krustoto hipersensitivitāti starp itraconazolu un citiem azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Nozīmējot Itraconazol Actavis kapsulas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem azolu grupas līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Attiecībā uz diabēta pacientiem un pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem, kuriem tiek veikta pulsa terapija, pieredze ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 5.2.)

Pulsa terapijas efektivitāte nav pētīta bērniem.

Klīniskā pieredze par itraconazola lietošanu bērniem ir ierobežota. Tādēļ Itraconazol Actavis 100 mg kapsulas nedrīkst nozīmēt bērniem, izņemot gadījumus, kad iespējamā pozitīvā iedarbība atsver iespējamo risku.

Itraconazol Actavis satur saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes – izomaltāzes nepietiekamību.

Ja rodas neiropātija, kuru varētu saistīt ar itraconazola lietošanu, terapija jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Itraconazola ietekme uz citām zālēm

Itraconazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un tas nomāc citu zāļu, kas tiek metabolizētas ar šī enzīma starpniecību, metabolismu. Tas var pastiprināt un/vai pagarināt šo zāļu iedarbību, ieskaitot blakusparādības. Tāpēc itraconazolu nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4 starpniecību, ja vien netiek rūpīgi kontrolēta vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācija plazmā un nevēlamās blakusparādības.

Itraconazols var nomākt transportējošo olbaltumvielu p-glikoproteīnu (P-gp), kā rezultātā palielinās P-gp substrātu, piemēram, digoksīna koncentrācija plazmā. Ja tomēr ir nepieciešama šo zāļu vienlaicīga lietošana, rūpīgi jānovēro digoksīna koncentrācija plazmā.

Kombinācijas, kuras ir kontrindicētas

Terfenadīns

Itraconazols nomāc terfenadīna metabolismu. Ir ziņojumu par sirdsdarbības traucējumiem, piemēram, *torsades de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi ārstēti ar šīm zālēm.

Astemizols

Ir novērots, ka itraconazols (400 mg dienā divu nedēļu garumā) palielina astemizola $AUC_{0-\infty}$ sliekšni un divas reizes pagarina tā terminālo eliminācijas pusperiodu (no 2,1 dienas līdz 3,6 dienām).

Pimozīds, cisaprids

Azolu grupas antimikotiskie līdzekļi nomāc šo zāļu metabolismu un palielina to koncentrāciju serumā. Tas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, sirds aritmijas, ieskaitot ventrikulāru tahikardiju, ventrikulāru fibrilāciju un *torsades de pointes*.

Triazolāms, iekšķīgi lietojams midazolāms

Ir novērots, ka itraconazols (200 mg dienā) 27-kārtīgi palielina triazolāma AUC. Mijiedarbojoties ar midazolāmu 10-kārtīgi palielinās midazolāma AUC.

Dofetilīds, mizolastīns

Itrakonazols var izraisīt ievērojamu dotefilīda un mizolastīna koncentrācijas palielināšanos plazmā, kā rezultāta palielinās blakusparādību risks.

Hinidīns

Ir novērots, ka itrakonazols (200 mg dienā) 2,4-kārtīgi paaugstina hinidīna AUC.

CYP3A4 metabolizētie HMG-CoA reduktāzes inhibitori, piemēram, simvastatīns un atorvastatīns

Itrakonazols nomāc simvastatīna metabolismu, kā rezultātā 10-kārtīgi palielinās aktīvā metabolīta simvastatīnskābes iedarbība. Tiek nomākts atorvastatīna metabolisms, kas 3-kārtīgi palielina AUC.

Melno rudzu graudu alkaloīdi (ergotamīns un dihidroergotamīns)

Itrakonazols nomāc melno rudzu graudu alkaloīdu CYP3A4 katalizējošo metabolismu. Tas var izraisīt smagu vazokonstrikciju (ergotismu), kā rezultātā iespējama roku un kāju nekroze.

Vienlaicīgi lietojot ar sekojošām zālēm, var būt nepieciešama devas pielāgošana

Piesardzība jāievēro, ja itrakonazolu lieto vienlaicīgi ar citiem CYP3A4 substrātiem. Būtu jākontrolē zemāk minēto zāļu koncentrācija plazmā, iedarbība vai blakusparādības, kā arī varētu būt nepieciešama devas samazināšana.

CYP3A4 metabolizētie kalcija kanālu blokatori, piemēram, dihidropiridīns, verapamils

Nozīmējot itrakonazolu vienlaicīgi ar kalcija kanālu blokatoriem, jāievēro piesardzība. Papildus iespējamajai farmakokinētiskajai mijiedarbībai, kas ietver zāļu metabolizējošo enzīmu CYP3A4, kalcija kanālu blokatoriem piemīt negatīvs inotropais efekts, kas var papildināt itrakonazolam efektu. Mijiedarbības pētījumā ar 200 mg itrakonazolu, lietojot vienu reizi dienā, 4 dienas ilgi, kam sekoja 5 mg felodipīna deva, raksturīga seškārtīga felodipīna AUC palielināšanās un astoņkārtīga felodipīna C_{max} palielināšanās.

Perorālie antikoagulanti

Sākotnējie novērojumi liecina, ka itrakonazols var pastiprināt varfarīna iedarbību. Ja tiek lietota šāda kombinācija, ieteicams kontrolēt protrombīna laiku.

HIV proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, sakvinavīrs

Nav veikti eksperimentāli pētījumi, tomēr, ņemot vērā, ka HIV proteāzes inhibitori galvenokārt tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, vienlaicīgas itrakonazola lietošanas gadījumā iespējama palielināta šo zāļu koncentrācija plazmā.

Specifiski pretvēža līdzekļi, piemēram, vinca grupas alkaloīdi, busulfāns, docetaksels un trimetreksāts

Itrakonazols var nomākt šo zāļu metabolismu. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā busulfāna klīrenss samazinās par 20 %.

Noteikti imūnsistēmu nomācoši līdzekļi: ciklosporīns, takrolīms, sirolīms

Itrakonazols var būtiski palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā, kā rezultātā iespējamās blakusparādības. Jākontrolē ciklosporīna, takrolīma un sirolīma koncentrācija plazmā, ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar itrakonazolu.

Digoksīns un P- glikoproteīna substrāti

Itrakonazols iespējams nomāc arī P- glikoproteīnus. Gadījumu ziņojumi liecina, ka vienlaicīgas digoksīna un itrakonazola lietošanas gadījumā, būtiski palielinās digoksīna koncentrācija plazmā un attīstās digoksīna toksicitātes simptomi. Itrakonazols samazina

digoksīna nieru klīrensu, visdrīzāk P-glikoproteīnu inhibīcijas rezultātā, kas ir atbildīgi par aktīvu digoksīna sekrēciju. Ja ir nepieciešama vienlaicīga šo abu zāļu lietošana, rūpīgi jākontrolē digoksīna koncentrācija plazmā.

Deksametazons

Itrakonazols, inhibējot CYP3A4, samazina intravenozi ievadītā deksametazona klīrensu par 68 %.

Metilprednizolons

Itrakonazols nomāc metilprednizolona metabolismu. Tika novērots, ka četrkārtīgi palielinās tā AUC un divkārtīgi pagarinās eliminācijas pusperiods. Ja metilprednizolona deva netiek samazināta, palielinās steroīdu blakusparādību risks, it īpaši, ilgstošas terapijas laikā.

Alprazolams

Novērots, ka itrakonazols par 60 % palielina alprazolama klīrensa inhibīciju, kā rezultātā pastiprinās iedarbība.

Buspīrons

Itrakonazols 19-kārtīgi palielina buspīrona (iekšķīgi lietotas reizes devas) biopieejamību. Vienlaicīgas terapijas gadījumā ievērojami jāsamazina buspīrona deva.

Citi: karbamazepīns, alfentanils, brotizolams, midazolāms (intravenozs), rifabutīns, ebastīns, reboksetīns

Itrakonazols nomāc šo zāļu metabolismu. Tomēr klīniskā nozīme nav īsti skaidra.

Jāņem vērā, ka šis CYP3A4 substrātu saraksts nav pilnīgs un itrakonazols var mijiedarboties arī ar citām zālēm, kas tiek metabolizētas CYP3A4 starpniecību.

Citu zāļu ietekme uz itrakonazolu

Itrakonazols tiek metabolizēts galvenokārt ar citohroma CYP3A4 starpniecību. Mijiedarbības pētījumi tika veikti ar rifampicīnu, rifabutīnu un fenitoīnu, kas ir spēcīgi CYP3A4 enzīmu inducētāji. Itrakonazola un hidroksiitakonazola biopieejamība šajos pētījumos samazinājās līdz tādai pakāpei, ka to iedarbība var būt būtiski samazināta. Nav ieteicama vienlaicīga itrakonazola lietošana ar enzīma inducētājiem (rifampicīnu, rifabutīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu). Tā kā līdzīga iedarbība paredzama arī, vienlaicīgi lietojot asinszāli (*Hypericum perforatum*), tad būtu jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.

Rifampicīns

Ir pierādīts, ka rifampicīns inducē itrakonazola metabolismu un tādejādi būtiski samazina (60 – 90 %) koncentrāciju plazmā, un tā rezultātā iedarbība var nebūt novērojama.

Rifabutīns

Itrakonazola C_{max} un AUC bija samazināti par 70 – 75 %. Gadījuma ziņojums liecina, ka pastāv kinētiska mijiedarbība, kā rezultātā palielinās rifabutīna koncentrācija asinīs un, vienlaicīgi lietojot ar itrakonazolu, pastāv uveīta attīstīšanās risks. Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas.

Fenitoīns

15 dienas lietojot iekšķīgi 300 mg fenitoīna, 200 mg itrakonazola devai AUC samazinājās par vairāk kā 90 %. Itrakonazola eliminācijas pusperiods samazinājās no 22,3 stundām līdz 3,8 stundām.

CYP3A4 inhibitori

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, klaritromicīns un eritromicīns, var palielināt itraconazola biopieejamību.

Omeprazols, esomeprazols

Vienlaicīga itraconazola un omeprazola lietošana samazina itraconazola koncentrāciju plazmā un AUC par aptuveni 65 %. Mijiedarbība, iespējams, saistīta ar samazināto uzsūkšanos, kas ir pH atkarīga. Tiek pieņemts, ka esomeprazolam piemīt līdzīga mijiedarbība.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana**Grūtniecība**

Lietojot lielas devas grūsnām žurkām (40 mg/kg dienā vai vairāk) un pelēm (80 mg/kg dienā vai vairāk), itraconazols palielināja augļa izkropļojumu sastopamības biežumu un izraisīja embrijam blakusparādības.

Nav veikti pētījumi ar itraconazolu grūtniecēm. Itraconazol Actavis kapsulas nedrīkst nozīmēt grūtniecēm, izņemot dzīvībai bīstamus gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā itraconazola terapijas laikā jālieto efektīvas kontracepcijas metodes līdz pirmajām mēnešreizēm pēc itraconazola terapijas beigām.

Zīdīšanas periods

Ļoti neliels itraconazola daudzums izdalās mātes pienā. Jāizvērtē iespējamais Itraconazol Actavis kapsulu terapijas ieguvums un risks, barojot bērnu ar krūti. Šaubu gadījumā pacientes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav novērota ietekme.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Apmēram 9% pacientu itraconazola lietošanas laikā var attīstīties nevēlamas blakusparādības. Pacienti, it īpaši, ilgstošas (apmēram 1 mēnesi) nepārtrauktas terapijas gadījumā blakusparādību sastopamība bija lielāka (apmēram 15 %). Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir kuņģa – zarnu trakta, aknu un dermatoloģiskas izcelsmes. Katras orgānu sistēmas ietvaros nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši to sastopamības biežumam, izmantojot sekojošu iedalījumu: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$, tai skaitā atsevišķi gadījumi).

Biežums	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)	Ļoti reti ($< 1/10\ 000$, tai skaitā atsevišķi gadījumi)
Orgānu sistēma			
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskas, anafilaktoīdas un alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hipokaliēmija, hipertrigliceridēmija
Nervu sistēmas traucējumi			Perifēriska neiropātija
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspēja

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, dispepsija, slikta dūša, caureja un aizcietējums		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hepatīts, atgriezeniska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	Letāla akūta aknu mazspēja, smaga hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, angioneirotiskā tūska	Stīvensa – Džonsona sindroms, alopēcija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Menstruālā cikla traucējumi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Galvassāpes, reiboņi		Tūska

4.9. Pārdozēšana

Symptomi: Var attīstīties slikta dūša, sāpes vēderā, reibonis, galvassāpes un citas aprakstītās blakusparādības, un tās var būt daudz izteiktākas (skatīt apakšpunktu 4.8 Nevēlamās blakusparādības).

Ārstēšana: Pirmo stundu laikā pēc zāļu lietošanas var veikt kuņģa skalošanu. Ja nepieciešams, var nozīmēt aktivēto ogli. Citos gadījumos jāpiemēro simptomātiska terapija. Nav zināms specifisks antidots. Itrakonazolu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antimikotisks līdzeklis sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājums.

ATĶ kods: J02AC02

Itrakonazols samazina ergosterola sintēzi sēnīšu šūnās. Ergosterols ir ļoti svarīga sēnīšu šūnu membrānas sastāvdaļa. Tā sintēzes samazināšanās izraisa antifungālu iedarbību.

In vitro pētījumi liecina, ka itrakonazols kavē daudzu cilvēkam patogēnu sēnīšu augšanu koncentrācijā, kas parasti ir diapazonā no 0,025 līdz 0,8 µg/ml. Piemēram: *Candida albicans*, daudzas *Candida non-albicans* sugas, *Aspergillus* sugas, *Trichosporon* sugas, *Geotrichum* sugas, *Cryptococcus neoformans*, dermatofīti un daudzas citas *dematiaceae* dzimtas sēnītes, piemēram, *Fonsecaea* sugas, *Histoplasma* sugas, *Pseudallescheria boydii* un *Penicillium marneffei*.

Candida glabrata un *Candida tropicalis* parasti ir mazāk jutīgas kā *Candida* sugas, un daži izolāti ļoti bieži *in vitro* uzrāda pilnīgu rezistenci pret itrakonazolu. Itrakonazols nav aktīvs pret *Zygomycetes* (piemēram, *Rhizopus* sugas, *Rhizoglyphus* sugas, *Mucor* sugas un *Absidia* sugas), *Fusarium* sugas, *Scedosporium* sugas un *Scopulariopsis* sugas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tā kā itraconazolam piemīt nelineāra farmakokinētika, devas dubultošana izraisīs gandrīz trīskāršu koncentrācijas palielināšanos plazmā. Iekšķīgi lietojama šķīduma absolūtā biopieejamība ir 55 %.

Itraconazol Actavis kapsulu perorālā biopieejamība ir vislielākā, ja kapsulas tiek lietotas uzreiz pēc ēdienreizēm. Tomēr biopieejamība katram pacientam var būt ļoti atšķirīga. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā pēc iekšķīgi lietotas devas, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 1 – 2 nedēļām. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 99,8 %. Itraconazola koncentrācija asinīs kopumā ir apmēram 60 % no tā, kas plazmā. Uzkrāšanās keratīnu audos, it īpaši ādā, ir līdz četras reizes lielāka nekā plazmā. Itraconazola eliminācija no ādas ir saistīta ar epidermas reģenerāciju. Terapeitiskais efekts saglabājas vēl 2 līdz 4 nedēļas pēc 4 nedēļu ilgas terapijas pārtraukšanas. Itraconazola daudzumu naga keratīnā var noteikt jau nedēļu pēc terapijas uzsākšanas, un tas saglabājas tur ne mazāk kā 6 mēnešus pēc trīs mēnešu terapijas kursa pabeigšanas. Maksts audos itraconazola terapeitiskais līmenis saglabājas vēl 3 dienas pēc terapijas pārtraukšanas. Koncentrācija plaušās, nierēs, aknās, kaulos, kuņģī, liesā un muskuļos ir divas līdz trīs reizes lielāka nekā attiecīgā koncentrācija plazmā. Pēc intravenozas itraconazola ievadīšanas kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 380 ml/min un izplatības tilpums ir aptuveni 11 l/kg. Itraconazola eliminācija no plazmas ir divfāziska ar terminālo eliminācijas pusperiodu 24 – 36 stundas.

Itraconazols tiek pakļauts plašam metabolisma procesam aknās un veido daudzus metabolītus. Viens no metabolītiem ir hidroksiitraconazols, kura pretsēnīšu aktivitāte *in vitro* ir līdzīga itraconazolam. Pretsēnīšu zāļu līmenis, kas noteikts ar bioloģiskajām metodēm, ir apmēram trīs reizes lielāks nekā itraconazolam, kas noteikts ar augstas ticamības šķīduma hromatogrāfijas (HPLC) metodi. 3 līdz 18 % no devas izdalās neizmainītā veidā ar izkārnījumiem. Ar urīnu izdalās mazāk kā 0,03 %. Apmēram 35 % no devas izdalās vienas nedēļas laikā ar urīnu metabolītu veidā. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai imūnās sistēmas traucējumiem (piemēram, neitropēnija vai AIDS) itraconazola biopieejamība var būt mazāka (skatīt apakšpunktu 4.4.) Itraconazols cilvēkiem inhibē CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Nav pieejami citi neklīniskie drošības dati, kas palīdzētu izvērtēt drošību izņemot tos, kas jau minēti citos šā zāļu apraksta apakšpunktos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cukura lodītes (saharoze, kukurūzas ciete), poloksamērs un hipromeloze.

Kapsulas apvalks: želatīns un krāsvielas (indigo karmīns (E132), hinolīna dzeltenais (E104) un titāna dioksīds (E171)).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteriepakojums pa 4, 6, 15, 18, 28, 30 vai 100 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group hf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

06-0256

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2006.gada 20.novembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010.gada septembris.