

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadržava 100 mg itrakonazola.

Za pomoćne tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrda, želatinska kapsula, veličine „0“, s neprozirno zelenom kapičom i tijelom koja sadržava okrugle mikrogranule žućkasto-krem boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- vulvovaginalna kandidijaza
- pityriasis versicolor
- dermatofitoze uzrokovane organizmima osjetljivim na itrakonazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) npr. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum
- orofaringealna kandidijaza
- onihomikoze, uzokovane dermatofitima i/ili kvascima
- liječenje histoplazmoze
- sistemske gljivične infekcije kada lijek prvog izbora nije odgovarajući ili je neučinkovit (zbog udruženih bolesti, neosjetljivosti uzročnika ili toksičnosti lijeka)
 - liječenje aspergiloze i kandidijaze
 - liječenje kriptokokoze (uključujući kriptokokni meningitis): u imunokompromitiranih pacijenata s kriptokokozom i u svih pacijenata s kriptokokozom središnjeg živčanog sustava
 - terapija održavanja u pacijenata s AIDS-om za sprječavanje relapsa gljivičnih infekcija
- prevencija gljivičnih infekcija tijekom produljene neutropenije kada je standardna terapija neodgovarajuća

4.2. Doziranje i način primjene

Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsule namijenjene su za primjenu kroz usta i moraju se uzeti neposredno nakon obroka jer je u tom slučaju apsorpcija najveća. Kapsule se moraju progutati cijele.

Doziranje kod odraslih navedeno je u tablici:

INDIKACIJA	DOZA	NAPOMENA
vulvovaginalna kandidijaza	200 mg dva puta dnevno u trajanju 1 dan	
pityriasis versicolor	200 mg jednom dnevno u trajanju 7 dana	
tinea corporis, tinea cruris	100 mg jednom dnevno u trajanju 15 dana ili 200 mg jednom dnevno u trajanju 7 dana	
tinea pedis, tinea manuum	100 mg jednom dnevno u trajanju 30 dana	
orofaringealna kandidijaza	100 mg jednom dnevno u trajanju 15 dana	U pacijenata s AIDS-om ili neutropenijom zbog lošije apsorpcije dozu je potrebno povećati na 200 mg jednom dnevno u trajanju 15 dana
onihomikoza (nokti stopala sa ili bez zahvaćenosti noktiju ruku)	200 mg jednom dnevno u trajanju 3 mjeseca	

Kod kožnih, vulvovaginalnih i orofaringealnih infekcija optimalni klinički i mikološki učinak postiže se 1-4 tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka, a kod infekcija koje zahvaćaju nokte 6-9 mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka. Razlog je taj što je eliminacija itraconazola iz kože, noktiju i sluznica sporija nego iz plazme.

Duljina trajanja liječenja kod sustavnih gljivičnih infekcija ovisi o mikološkom i kliničkom odgovoru na liječenje:

INDIKACIJA	DOZA¹	NAPOMENA
aspergiloza	200 mg jednom dnevno	U slučaju invazivne ili diseminirane bolesti dozu treba povećati na 200 mg dvaput dnevno
kandidijaza	100-200 mg jednom dnevno	U slučaju invazivne ili diseminirane bolesti dozu

		treba povećati na 200 mg dvaput dnevno
ne-meningealna kriptokokoza	200 mg jednom dnevno	
kriptokokni meningitis	200 mg jednom dnevno	Vidjeti dio 4.4.
histoplazmoza	200 mg jednom dnevno - 200 mg dvaput dnevno	
terapija održavanja kod AIDS-a	200 mg jednom dnevno	Vidjeti ispod napomenu o lošijoj apsorpciji
profilaksa kod neutropenije	200 mg jednom dnevno	Vidjeti ispod napomenu o lošijoj apsorpciji
¹ trajanje liječenja treba prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru		

Lošija apsorpcija lijeka kod pacijenata s AIDS-om ili neutropenijom može dovesti do snižene koncentracije itraconazola u krvi te time smanjene učinkovitosti. Potrebno je mjeriti razinu itraconazola i po potrebi povećati dozu itraconazola na 200 mg dvaput dnevno.

Primjena u djece

Klinički podaci o uporabi itraconazola kapsula u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni. Ne preporuča se upotreba itraconazol kapsula u pedijatrijskih bolesnika osim ako se ne utvrdi da je potencijalna korist veća od potencijalnih rizika. Vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*

Primjena u starijih osoba

Klinički podaci o uporabi itraconazol kapsula u starijih bolesnika su ograničeni. Uporaba itraconazol kapsula u tih se bolesnika savjetuje samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnih rizika. Općenito se u starijih bolesnika preporuča razmotriti odabir doze zbog veće učestalosti smanjenja funkcije jetre, bubrega ili srca kao i veće učestalosti istovremeno prisutnih bolesti ili primjene drugih lijekova. Vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*

Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrega

Bioraspoloživost itraconazola može biti smanjena kod pacijenata sa zatajenjem bubrega, stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*)

Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre

Itraconazol se većinom metabolizira u jetri. Vrijeme poluživota itraconazola u pacijenata s cirozom jetre je nešto produljeno, a bioraspoloživost je nešto smanjena. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*) (Vidjeti dio 5.2. *Farmakokinetička svojstva-Posebne skupine pacijenata, Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre.*)

4.3. Kontraindikacije

Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsule se ne smiju primjenjivati kod preosjetljivost na itrakonazol ili neku od pomoćnih tvari.

Kontraindicirana je istovremena primjena niza CYP3A4 supstrata i itrakonazol kapsula. Povišene koncentracije tih lijekova u plazmi, čiji je uzrok istovremena primjena itrakonazola, mogu povećati ili produljiti i terapijske učinke i nuspojave u toj mjeri da može doći do potencijalno ozbiljnih situacija. Na primjer, povišene koncentracije nekih od tih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QT intervala i ventrikularnih tahiaritmija, uključujući *torsade de pointes*, potencijalno smrtonosnu aritmiju. Specifični primjeri navedeni su u dijelu 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*.

Itrakonazol se ne smije primjenjivati kod pacijenata s ventrikularnom disfunkcijom poput kongestivnog zatajenja srca ili anamnezom kongestivnog zatajenja srca osim za liječenje ozbiljnih ili po život opasnih infekcija (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

Itrakonazol se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako se radi o životno ugrožavajućim indikacijama (vidjeti dio 4.6. *Trudnoća i dojenje*).

Žene kod kojih postoji mogućnost začeća trebaju poduzimati odgovarajuće kontracepcijske mjere za vrijeme trajanja terapije itrakonazolom te s njima nastaviti i nakon terapije do sljedećeg menstruacijskog ciklusa.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Križna preosjetljivost

Iako nema podataka o križnoj preosjetljivosti itrakonazola s drugim azolnim antimikoticima, potreban je oprez pri propisivanju itrakonazola pacijentima koji su preosjetljivi na druge azole.

Učinci na srce

Nakon intravenske primjene itrakonazola u zdravih dobrovoljaca, primijećeno je prolazno asimptomatsko smanjenje ejijske frakcije lijevog ventrikula. Stanje se normalizira prije davanja iduće infuzije. Klinički značaj ovog nalaza za oralne oblike itrakonazola je nepoznat.

Itrakonazol ima negativni inotropni učinak i postoje izvješća koja povezuju primjenu itrakonazola s pojavom kongestivnog zatajenja srca. Pretpostavlja se da se rizik od kongestivnog zatajenja srca povećava s ukupnom dnevnom dozom itrakonazola, s obzirom da su pri primjeni ukupne dnevne doze od 400 mg češće zabilježeni slučajevi srčanog zatajenja nego pri primjeni manjih doza.

Itrakonazol ne smiju uzimati pacijenti s kongestivnim zatajenjem srca te bolesnici koji u anamnezi imaju kongestivno zatajenje srca, osim u slučaju kada je očito da korist primjene lijeka premašuje rizik. Pri individualnom ocjenjivanju koristi i rizika potrebno je uzeti u obzir faktore kao što su težina same indikacije, doziranje (ukupna dnevna doza) te individualne rizike za razvoj kongestivnog zatajenja srca. Ovi faktori rizika uključuju bolesti srca kao što su ishemična bolest srca i bolest srčanih zalistaka; teža bolest pluća kao što je

kronična opstruktivna plućna bolest te zatajenje bubrega ili ostali poremećaji koji dovode do razvoja edema. Ovakve pacijente potrebno je liječiti s oprezom, te ih upoznati sa znacima i simptomima kongestivnog zatajenja srca. U vrijeme trajanja liječenja potrebno je pratiti razvijaju li se znaci i simptomi kongestivnog zatajenja srca. Ukoliko se takvi znaci ili simptomi pojave, treba prekinuti primjenu itrakonazola.

Negativni inotropni učinak blokatora kalcijevih kanala može se pridodati učinku itrakonazola. Dodatno, itrakonazol može inhibirati metabolizam blokatora kalcijevih kanala. Stoga je potreban oprez prilikom istovremene primjene itrakonazola i blokatora kalcijevih kanala (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*) zbog povećanog rizika od kongestivnog zatajenja srca.

Učinci na jetru

Pri primjeni itrakonazola zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. U većini slučajeva radilo se o pacijentima s prethodnom bolesti jetre koji su dobivali lijek zbog sistemskih mikoza, kod kojih je zdravstveno stanje bilo narušeno zbog neke druge bolesti i/ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Kod nekih pacijenata nije postojao rizik za nastanak bolesti jetre. U nekima od navedenih slučajeva poremećaj jetrene funkcije uočen je tijekom prvog mjeseca primjene, a u nekima tijekom prvog tjedna primjene lijeka. Kod pacijenata koji uzimaju itrakonazol, potrebno je stoga pratiti testove jetrene funkcije. Pacijente treba upozoriti da se kod pojave znakova i simptoma koji ukazuju na hepatitis, poput gubitka teka, mučnine, povraćanja, malaksalosti, bolova u trbuhu ili tamne mokraće, odmah jave svom liječniku. Kod takvih pacijenata uzimanje lijeka treba odmah prekinuti i provesti testove za kontrolu funkcije jetre.

Dostupni su tek ograničeni podaci o peroralnoj primjeni itrakonazola u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u toj skupini bolesnika. Preporuča se pažljivo praćenje bolesnika s oštećenjem funkcije jetre tijekom primjene itrakonazola. Prilikom donošenja odluke o početku liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, preporuča se uzeti u obzir produljeno poluvrijeme eliminacije itrakonazola zabilježen u kliničkim ispitivanjima jednostrukih oralnih doza itrakonazol kapsula u cirotičnih bolesnika.

U bolesnika s povišenim ili poremećenim vrijednostima jetrenih enzima ili aktivnom bolešću jetre, odnosno u bolesnika u kojih je zabilježena toksičnost jetre pri primjeni drugih lijekova, izričito se savjetuje izbjegavati liječenje itrakonazolom osim u ozbiljnim ili po život opasnim situacijama u kojima je očekivana korist veća od rizika. Preporuča se pratiti funkciju jetre u bolesnika s postojećim jetrenim poremećajima ili u bolesnika u kojih je zabilježena toksičnost jetre pri primjeni drugih lijekova. (Vidjeti dio 5.2. *Farmakokinetička svojstva - Posebne skupine pacijenata, Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre*).

Smanjena želučana kiselost

U uvjetima smanjene želučane kiselosti apsorpcija itrakonazola je smanjena. Ukoliko pacijenti uzimaju i lijekove za neutralizaciju želučane kiseline (npr. aluminijev hidroksid), trebaju ih uzimati najmanje 2 sata nakon primjene itrakonazola. Pacijentima s akloridijom, poput nekih pacijenata s AIDS-om i pacijenata koji uzimaju lijekove koji suprimiraju sekreciju kiseline (npr. H₂ blokatori, inhibitori protonske pumpe) preporuča se uzimanje Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsula uz kola-napitak.

Primjena u djece

S obzirom da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni itrakonazola kod pedijatrijskih pacijenata, njegova se primjena ne preporuča, osim u slučaju kada moguća korist od liječenja premašuje mogući rizik za dijete.

Primjena u starijih

S obzirom da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni itrakonazola kod starijih pacijenata, njegova se primjena ne preporuča, osim u slučaju kada moguća korist od liječenja premašuje mogući rizik. Općenito, treba primijeniti odgovarajuću dozu kod starijih osoba, uzimajući u obzir veću učestalost smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije ili pridružene bolesti ili druge istodobne terapije.

Oštećenje bubrega

Nema dovoljno podataka o primjeni itrakonazola u bolesnika s oštećenjem bubrega. Potreban je oprez u ovih bolesnika pri primjeni itrakonazola. Bioraspoloživost oralno primijenjenog itrakonazola može biti smanjena u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom. Treba razmotriti prilagodbu doze.

Gubitak sluha

Zabilježen je prolazni ili trajni gubitak sluha u bolesnika koji su uzimali itrakonazol. Nekoliko slučajeva je uključivalo istodobnu primjenu kinidina koji je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3. *Kontraindikacije* i 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*). Nakon prestanka primjene lijeka sluh se najčešće vrati, ali u nekih pacijenata gubitak sluha može ostati trajno.

Imunokompromitirani bolesnici

U nekih imunokompromitiranih bolesnika (npr. bolesnici s neutropenijom, AIDS-om ili transplantiranim organom) bioraspoloživost itrakonazola može biti smanjena nakon oralne primjene.

Pacijenti sa životno ugrožavajućim sistemskim gljivičnim infekcijama

Zbog farmakokinetičkih karakteristika (vidjeti dio 5.2. *Farmakokinetička svojstva*) ne preporuča se primjena Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsula u početnom liječenju životno ugrožavajućih gljivičnih infekcija.

Bolesnici s AIDS-om

Liječnik bi trebao procijeniti postoji li potreba za terapijom održavanja u bolesnika s AIDS-om koji su dobili terapiju za sistemsku mikozu kao što je sporotrihoza, blastomikoza, histoplazmoza ili kriptokokoza (meningealna ili ne-meningealna) i kod kojih postoji rizik od pojave relapsa.

Neuropatija

Ukoliko se javi neuropatija pri primjeni itrakonazol kapsula, liječenje treba prekinuti.

Križna otpornost

Kod sistemske kandidijaze izazvane flukonazol-rezistentnim sojevima *Candida species*, ne može se pretpostaviti da su ti sojevi osjetljivi na itrakonazol, stoga njihovu osjetljivost treba ispitati prije početka liječenja itrakonazolom.

Potencijal za interakcije

Istodobna primjena određenih lijekova s itrakonazolom može dovesti do promjena u djelotvornosti itrakonazola i/ili istodobnog primijenjenog lijeka, po život opasnih nuspojava i/ili nagle smrti. Lijekovi koji su kontraindicirani, koji nisu preporučeni ili koje je potrebno primjenjivati s oprezom u kombinaciji s itrakonazolom navedeni su u dijelu 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija.*

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadržava saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Itrakonazol se uglavnom metabolizira putem CYP3A4. Druge tvari koje imaju isti metabolički put ili mijenjaju aktivnost CYP3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku itrakonazola. Također, itrakonazol može promijeniti farmakokinetiku drugih tvari koje imaju isti metabolički put. Itrakonazol je snažan inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-glikoproteina. Tijekom istodobne primjene drugih lijekova, preporuča se pročitati uputu radi informacija o metaboličkom putu i eventualno potrebnoj prilagodbi doze.

Lijekovi koji mogu sniziti koncentracije itrakonazola u plazmi

Lijekovi koji smanjuju želučanu kiselost (primjerice lijekovi koji neutraliziraju kiselinu kao što je aluminijev hidroksid ili supresori izlučivanja kiseline kao što su antagonisti H₂-receptora i inhibitori protonske pumpe) smanjuju apsorpciju itrakonazola iz kapsula itrakonazola. Preporuča se oprez pri istovremenoj primjeni tih lijekova i itrakonazol kapsula.

Preporuča se primjena itrakonazola s kiselim pićem (primjerice običnom kolom) nakon istodobne primjene lijekova koji smanjuju želučanu kiselost.

Lijekove koji neutraliziraju kiselinu (npr. aluminijev hidroksid) preporuča se primijeniti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon primjene itrakonazol kapsula.

Nakon istodobne primjene, preporuča se pratiti antifungalno djelovanje i po potrebi povećati dozu itrakonazola.

Istodobna primjena itrakonazola sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 može smanjiti bioraspodivnost itrakonazola i hidroksi-itakonazola u toj mjeri da djelotvornost može biti značajno smanjena. Primjeri uključuju:

Antibakterijske lijekove: izoniazid, rifabutin (vidjeti također *Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povisiti*), rifampicin.

Antikonvulzive: karbamazepin (vidjeti također *Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povisiti*), fenobarbital, fenitoin.

Antivirotike: efavirenz, nevirapin

Stoga se ne preporuča istodobna primjena snažnih induktora enzima CYP3A4 i itrakonazola. Preporuča se izbjegavati primjenu tih lijekova 2 tjedna prije i tijekom primjene itrakonazola

osim ako potencijalna koristi nije veća od rizika od potencijalno smanjene djelotvornosti itrakonazola. Nakon istodobne primjene, preporuča se pratiti antifungalno djelovanje te po potrebi povećati dozu itrakonazola.

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije itrakonazola u plazmi

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu povećati bioraspoloživost itrakonazola. Primjeri uključuju:

Antibakterijske lijekove: ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin,
Antivirotike: darunavir pojačan ritonavikom, fosamprenavir pojačan ritonavikom, indinavir (vidjeti također *Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povišiti*), ritonavir (vidjeti također *Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povišiti*),

Preporuča se oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i kapsula itrakonazola. Preporuča se pažljivo pratiti bolesnike koji moraju uzimati itrakonazol istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 radi znakova ili simptoma pojačanog ili produljenog farmakološkog djelovanja itrakonazola te po potrebi smanjiti dozu itrakonazola. Ako je primjereno, preporuča se izmjeriti koncentracije itrakonazola u plazmi.

Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povišiti

Itakonazol i njegov glavni metabolit, hidroksi-itakonazol, mogu inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i mogu inhibirati prijenos lijeka putem P-glikoproteina, što može dovesti do povišenih koncentracija tih lijekova i/ili njihovih aktivnih metabolita u plazmi tijekom istodobne primjene s itrakonazolom. Povišene koncentracije u plazmi mogu pojačati ili produljiti i terapijske učinke i nuspojave tih lijekova. Primjena lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QT interval istodobno s itrakonazolom može biti kontraindicirana budući da kombinacija može dovesti do ventrikularnih tahikardija, uključujući pojavu *torsade de pointes*, potencijalno smrtonosne aritmije. Nakon što se prekine liječenje, koncentracije itrakonazola u plazmi padaju na jedva detektibilne koncentracije u roku od 7 do 14 dana, ovisno o dozi i trajanju liječenja. U bolesnika s cirozom jetre ili u osoba koje primaju inhibitore CYP3A4, pad koncentracija u plazmi može se odvijati još postupnije. To je posebno važno na početku primjene lijekova čiji je metabolizam pod utjecajem itrakonazola.

Lijekovi u interakcijama s itrakonazolom klasificiraju se na sljedeći način:

- „Kontraindicirani“: Lijek se ni u kojem slučaju ne smije primjenjivati istodobno s itrakonazolom i do dva tjedna nakon prekida liječenja itrakonazolom.
- „Ne preporuča se“: Preporuča se izbjegavati primjenu lijeka tijekom i do dva tjedna nakon prekida liječenja itrakonazolom, osim ako korist nije veća od potencijalno povećanih rizika od nuspojava. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporuča se kliničko praćenje znakova ili simptoma pojačanih ili produljenih učinaka ili nuspojava lijeka u interakciji s itrakonazolom te po potrebi smanjenje njegove doze ili prekid primjene. Ako je primjereno, preporuča se izmjeriti koncentracije u plazmi.
- „Primjenjivati s oprezom“ : Preporučuje se pažljivo praćenje tijekom istodobne primjene lijeka i itrakonazola. Nakon istodobne primjene, preporuča se pažljivo pratiti bolesnike radi znakova ili simptoma pojačanih ili produljenih učinaka ili nuspojava lijeka u interakciji te po

potrebi smanjenje njegove doze. Ako je primjereno, preporuča se izmjeriti koncentracije u plazmi.

Primjeri lijekova čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povisiti, po klasi lijekova i sa savjetima za istodobnu primjenu s itrakonazolom:

Klasa lijeka	Kontraindicirano	Ne preporuča se	Primijeniti uz oprez
Alfa blokatori		tamsulozin	
Analgetici	levacetilmetadol (levometadil), metadon	fentanil	alfentanil, buprenorfin IV i sublingvalno, oksikodon
Antiaritmici	dizopiramid, dofetilid, dronedaron, kinidin		digoksin
Antibakterijski lijekovi		rifabutin ^a	
Antikoagulansi i antitrombotici		rivaroksaban	kumarini, cilostazol, dabigatran
Antikonvulzivi		karbamazepin ^a	
Antidijabetici			repaglinid, saksagliptin
Antihelmintici i antiprotozoici	halofantrin		prazikvantel
Antihistaminici	astemizol, mizolastin, terfenadin		ebastin
Lijekovi za liječenje migrene	ergot alkaloidi poput dihidroergotamina, ergometrina (ergonovin), ergotamina, metilergometrina (metilergonovin)		eletriptan
Antineoplastici	irinotekan	dasatinib, nilotinib, trabektedin	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotinib, iksabepilon, lapatinib, trimetreksat, vinka alkaloidi
Antipsihotici, anksiolitici i hipnotici	lurasidon, oralni midazolam, pimizid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, kvetiapin,

			ramelteon, risperidon
Antivirotici			Maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sakvinavir
Beta blokatori			nadalol
Blokatori kalcijevih kanala	bepidil, felodipin, lerkanidipin, nizoldipin		Ostali dihidropiridini, uključujući verapamil
Lijekovi za kardiovaskularne bolesti	ivabradin, ranolazin	aliskiren	
Diuretici	eplerenon		
Lijekovi za gastrointestinalne bolesti	cisaprid		aprepitant, domperidon
Imunosupresivi		everolimus	budezonid, ciklezonid, ciklosporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamicin (poznat i kao sirolimus), takrolimus, temsirolimus
Lijekovi za regulaciju lipida	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
Lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sustava		salmeterol	
SSRI, triciklici i srodni antidepresivi			reboksetin
Lijekovi za liječenje uroloških bolesti		varденаfil	fezoterodin, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodin
Ostalo	kolhicin, u osoba s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre	kolhicin	alitretinoin (oralna formulacija), sinakalcet, mozavaptan, tolvaptan

^a Vidjeti također dio *Lijekovi koji mogu sniziti koncentracije itrakonazola u plazmi*

^b Vidjeti također dio *Lijekovi koji mogu povišiti koncentracije itrakonazola u plazmi*

Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može sniziti

Istodobna primjena itrakonazola i nesteroidnog protuupalnog lijeka meloksikama može smanjiti koncentracije meloksikama u plazmi. Preporuča se oprez pri istodobnoj primjeni meloksikama i itrakonazola te praćenje učinaka ili nuspojava. Preporuča se, po potrebi, prilagoditi dozu meloksikama tijekom njegove istodobne primjene s itrakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Itrakonazol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u životno ugrožavajućim stanjima kada moguća korist za majku premašuje moguće rizike za dijete (vidjeti dio 4.3. *Kontraindikacije*).

Studije na životinjama pokazale su toksične učinke itrakonazola na reprodukciju (vidjeti dio 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*).

Nema dovoljno podataka o primjeni itrakonazola tijekom trudnoće. Tijekom postmarketinškog praćenja lijeka zabilježeni su slučajevi kongenitalnih poremećaja koji uključuju koštani, genitourinarni sustav, kardiovaskularne i oftalmičke malformacije kao i kromosomske i multiple malformacije nakon primjene u trudnica. Uzročna povezanost s itrakonazolom nije utvrđena.

Epidemiološki podaci o izloženosti itrakonazolu tijekom prvog trimestra trudnoće, uglavnom kod pacijentica koje su kratkotrajno liječene zbog vulvovaginalne kandidijaze, nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s kontrolnom grupom koja nije bila izložena niti jednom poznatom teratogenu.

Žene reproduktivne dobi

Žene kod kojih postoji mogućnost začeća trebaju poduzimati odgovarajuće kontracepcijske mjere za vrijeme trajanja terapije itrakonazolom te nastaviti i nakon terapije do sljedeće menstruacije.

Dojenje

U majčino mlijeko se izlučuju vrlo male količine itrakonazola. Stoga je potrebno procijeniti premašuje li očekivani korisni učinak terapije itrakonazolom za dojlju mogući rizik po dojenče. U slučaju dvojbi, pacijentica ne bi smjela dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nema podataka o štetnom utjecaju itrakonazola primijenjenog u terapijskim dozama na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. U nekim slučajevima može doći do pojave nuspojava kao što su omaglica, poremećaj vida i gubitak sluha (vidjeti dio 4.8. *Nuspojave*), što treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave kod primjene itrakonazol kapsula zabilježene u kliničkim ispitivanjima itrakonazola i/ili iz spontanog prijavljivanja, bile su glavobolja, bol u abdomenu i mučnina. Ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne alergijske reakcije, zatajenje srca/kongestivno zatajenje srca/plućni edem, pankreatitis, ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve smrtonosnog akutnog zatajenja jetre) i ozbiljne kožne reakcije. Vidjeti *Tablični prikaz nuspojava* niže u tekstu za učestalost kao i ostale zabilježene nuspojave. Vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* za dodatne informacije o ostalim ozbiljnim učincima.

Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave zabilježene u otvorenom i dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju, s ukupno 8499 bolesnika koji su uzimali itrakonazol zbog dermatomikoza ili onihomikoze, kao i nuspojave iz spontanog prijavljivanja.

Tablica ispod prikazuje nuspojave klasificirane prema organskim sustavima. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti koja je definirana prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

NUSPOJAVE
Infekcije i infestacije
<i>Manje često:</i> sinusitis, infekcija gornjeg dišnog puta, rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava
<i>Rijetko:</i> leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava
<i>Manje često:</i> hipersenzitivnost*
<i>Rijetko:</i> serumska bolest, angioneurotski edem, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane
<i>Rijetko:</i> hipertrigliceridemija
Poremećaji živčanog sustava
<i>Često:</i> glavobolja
<i>Rijetko:</i> parestezija, hipoestezija, dizgeuzija
Poremećaji oka
<i>Rijetko :</i> smetnje vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid)
Poremećaji uha i labirinta
<i>Rijetko:</i> prolazni ili trajni gubitak sluha*, tinitus
Srčani poremećaji
<i>Rijetko:</i> kongestivno zatajivanje srca*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja
<i>Rijetko:</i> dispneja
Poremećaji probavnog sustava
<i>Često:</i> bol u trbuhu, mučnina
<i>Manje često:</i> proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, nadutost (vjetrovi)
<i>Rijetko:</i> pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči
<i>Manje često:</i> abnormalna jetrena funkcija

<i>Rijetko:</i> ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve smrtonosnog akutnog zatajenja jetre)*, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva
<i>Manje često:</i> urtikarija, osip, pruritus
<i>Rijetko:</i> toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, leukocitoklastični vaskulitis, alopecija, fotoosjetljivost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
<i>Rijetko:</i> polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki
<i>Manje često:</i> menstrualni poremećaji
<i>Rijetko:</i> erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
<i>Rijetko:</i> edemi
Pretrage
<i>Rijetko:</i> povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi

**vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*

Opis izdvojenih nuspojava

Niže navedene nuspojave povezane s primjenom itrakonazola koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima itrakonazol oralne otopine i itrakonazola primijenjenog I.V., isključujući izraz „upala na mjestu uboda“, koja je specifična za parenteralni način primjene.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: granulocitopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktoidna reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane: hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipomagnezijemija

Psihijatrijski poremećaji: konfuzno stanje

Poremećaji živčanog sustava : periferna neuropatija * , omaglica , somnolencija, tremor

Srčani poremećaji: zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke, tahikardija

Krvožilni poremećaj: hipertenzija, hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: plućni edem, disfonija, kašalj

Poremećaji probavnog sustava: poremećaj probavnog sustava

Poremećaji jetre i žuči: zatajenje jetre*, hepatitis, žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: eritematozni osip, hiperhidroza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: mialgija, artralgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava: oštećenje bubrega, urinarna inkontinencija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: generalizirani edem, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, umor, zimica

Pretrage: povišena alaninaminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišena ureja u krvi, povišena gama glutamiltransferaza, povišeni jetreni enzimi, abnormalni testovi analize urina

Pedijatrijska populacija

Sigurnost itraconazol kapsula ispitivana je u 165 pedijatrijska bolesnika u dobi od 1 do 17 godina koji su sudjelovali u 14 kliničkih ispitivanja (4 dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja; 9 otvorenih ispitivanja; i 1 ispitivanje koje je imalo otvorenu fazu nakon čega je slijedila dvostruko-slijepa faza). Ti bolesnici dobivali su najmanje jednu dozu itraconazol kapsula u liječenju gljivičnih infekcija, čime su dobiveni sigurnosni podaci.

Na temelju sigurnosnih podataka dobivenih iz tih kliničkih ispitivanja, često zabilježene nuspojave kod pedijatrijskih bolesnika bile su glavobolja (3,0%), povraćanje (3,0%), bol u abdomenu (2,4%), proljev (2,4 %), abnormalna funkcija jetre (1,2%), hipotenzija (1,2%), mučnina (1,2%) i urtikarija (1,2%). Općenito, vrsta nuspojava zabilježenih kod pedijatrijskih bolesnika je slična onoj zamijećenoj kod odraslih osoba, ali je incidencija viša u pedijatrijskih bolesnika.

4.9. Predoziranje

Ne postoje raspoloživi podaci.

Ukoliko nesretnim slučajem dođe do prekoračenja doze, u roku od sat vremena nakon uzimanja lijeka može se provesti ispiranje želuca. Također se može primijeniti aktivni ugljen. Itraconazol se iz plazme ne može ukloniti postupkom hemodijalize.

Ne postoji specifični antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sustavnu primjenu, derivati triazola

ATK oznaka: J02A C02

Itraconazol je antimikotik širokog spektra.

Studije *in vitro* su pokazale da itraconazol ometa sintezu ergosterola u gljivičnim stanicama (ergosterol je vitalni sastojak stanične membrane gljiva) što kao krajnji rezultat ima antimikotičko djelovanje.

Granične vrijednosti inhibitorne koncentracije itraconazola utvrđene su samo za *Candida spp.*: osjetljivi $\leq 0,125$ mikrograma/mL; osjetljivi ovisno o dozi 0,25-0,5 mikrograma/mL; rezistentni ≥ 1 mikrogram/mL. Granične vrijednosti nisu utvrđene za filamentozne gljive.

Studije *in vitro* pokazale su da itraconazol inhibira rast širokog raspona gljiva patogenih za ljude, obično u koncentracijama ≤ 1 mikrogram/mL. To uključuje: dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton floccosum*); kvasce (*Candida spp.* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*;

Blastomyces dermatitidis; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescherichia boydii*; *Penicillium marneffei*, te razne druge kvasce i gljive.

Candida krusei, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis* su općenito najmanje osjetljive vrste roda *Candida*, a *in vitro* su neki izolati pokazali jasnu rezistenciju na itrakonazol.

Itrakonazol ne inhibira sljedeće najvažnije vrste gljiva: *Zygomycetes* (npr. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* i *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans.* i *Scopulariopsis spp.*

Rezistencija na azole se razvija sporo i često je rezultat nekoliko genetskih mutacija. Opisani mehanizam je pretjerana ekspresija ERG11 koji kodira ciljani enzim 14 α -demetilazu, točkaste mutacije na ERG11 koje dovode do smanjenog afiniteta i/ili pretjerana ekspresija transportera koja rezultira povećanim izbacivanjem lijeka iz stanice. Zabilježena je križna rezistencija na različite lijekove iz skupine azola za *Candida spp.*, iako rezistencija na jedan od lijekova iz te grupe ne znači nužno rezistenciju i na druge lijekove iz iste grupe. Zabilježeni su sojevi *Aspergillus fumigatus* rezistentni na itrakonazol.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opće farmakokinetičke karakteristike

Nakon peroralne primjene vršne koncentracije u plazmi postižu se za 2 do 5 sati.

Farmakokinetika itrakonazola je nelinearna, a kao posljedica toga dolazi do nakupljanja itrakonazola u plazmi nakon višekratnog doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 15 dana nakon početka liječenja s maksimalnom koncentracijom (C_{max}) od 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ i 2,0 $\mu\text{g/ml}$ nakon oralne primjene od 100 mg jedanput na dan, 200 mg jedanput na dan i 200 mg dva puta na dan. Poluvrijeme završne faze eliminacije itrakonazola iznosi oko 17 sati nakon pojedinačnog doziranja, a povećava se do 34-42 sata nakon višekratnog doziranja. Nakon prestanka primjene lijeka, a unutar 7 do 14 dana, koncentracija itrakonazola u plazmi se smanjuje do skoro nemjerljivih koncentracija, ovisno o dozi i trajanju liječenja. Nakon intravenske primjene srednji ukupni klirens iz plazme iznosi 278 ml/min. Klirens itrakonazola je smanjen kod primjene većih doza zbog saturacijskog mehanizma njegovog metabolizma u jetri.

Apsorpcija

Itrakonazol se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Najveća koncentracija nepromijenjenog lijeka u plazmi postiže se za 2-5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost itrakonazola je oko 55%. Bioraspoloživost oralno primijenjenog itrakonazola je najveća kada se kapsule uzmu neposredno nakon punog obroka. Apsorpcija kapsula itrakonazola smanjena je u ispitanika sa smanjenim izlučivanjem želučane kiseline, primjerice u onih koji uzimaju lijekove poznate kao supresori izlučivanja želučane kiseline (npr. antagonisti H₂-receptora, inhibitori protonske pumpe) ili u ispitanika s aklorhidrijom uzrokovanom određenim bolestima (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* i dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*). U tih je bolesnika apsorpcija itrakonazola natašte povećana pri primjeni itrakonazol kapsula s kiselkastim pićem (primjerice nedijetalnim gaziranim pićem). Apsorpcija itrakonazola je pri primjeni kapsula u jednostrukoj dozi od 200 mg natašte s nedijetalnim gaziranim pićem, nakon prethodnog liječenja ranitidinom, antagonistom H₂-receptora, bila usporediva s onom zabilježenom pri primjeni itrakonazol kapsula u monoterapiji (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Raspodjela

Većina itrakonazola u plazmi vezana je za proteine (99,8%) i to uglavnom za albumin (99,6% za hidroksi-metabolit). Itrakonazol također ima značajan afinitet vezanja za lipide. Samo 0,2% itrakonazola se nalazi kao slobodan lijek u plazmi. Itrakonazol ima veliki volumen raspodjele ($V > 700$ L) što ukazuje na njegovu opsežnu raspodjelu u tkivima. Pokazalo se da su koncentracije u plućima, bubregu, jetri, kostima, želucu, slezeni i mišiću dva do tri puta veće od odgovarajućih koncentracija u plazmi. Omjer koncentracija u mozgu i plazmi je oko 1 (izmjereno na psima). Vežanje u keratinoznim tkivima, osobito u koži, je do 4 puta veće od onoga u plazmi.

Biotransformacija

Itrakonazol se u jetri opsežno metabolizira na veliki broj metabolita. Jedan od glavnih metabolita je hidroksi-itakonazol čije se antimikotičko djelovanje *in vitro* može usporediti s djelovanjem itrakonazola. Koncentracija hidroksi-itakonazola u plazmi je dva puta veća od koncentracije itrakonazola.

In vitro studije su pokazale da je CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam itrakonazola.

Izlučivanje

Itrakonazol se kao inaktivni metabolit izlučuje oko 35% urinom unutar tjedan dana i oko 54% fecesom. U nepromijenjenom obliku se bubrezima izlučuje manje od 0,03% doze lijeka, a fecesom 3-18% doze. Klirens itrakonazola smanjuje se pri većim dozama zbog zasićenja jetrenog metabolizma.

Linearnost/nelinearnost

Kao posljedica nelinearne farmakokinetike, itrakonazol se akumulira u plazmi tijekom višestrukog doziranja. Unutra 15 dana postiže se stanje dinamičke ravnoteže koncentracije lijeka, s vrijednostima C_{max} i AUC 4-7 puta većim od vrijednosti nakon jednokratne doze. Srednje poluvrijeme eliminacije nakon višestrukih doza iznosi oko 40 sati.

Posebne skupine pacijenata

Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre:

Provedena je farmakokinetička studija primjene jednokratne doze 100 mg itrakonazola kod 12 pacijenata s cirozom jetre i 6 zdravih pojedinaca. Nije bilo statistički značajnih razlika u AUC_{∞} između dvije grupe ispitanika. Zabilježeno je statistički značajno smanjenje C_{max} (47%) i dvostruko produljenje poluvremena izlučivanja itrakonazola (37 ± 17 vs. 16 ± 5 sati) kod pacijenata s cirozom jetre u odnosu na zdrave pojedince. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici kod pacijenata s cirozom jetre nakon dugotrajne primjene itrakonazola. (Vidjeti dijelove 4.2. *Doziranje i način primjene* i 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*.)

Pacijenti s oštećenjem bubrega:

Podaci o peroralnoj uporabi itrakonazola u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. Farmakokinetičko ispitivanje u kojem je primjenjivana jednostruka doza od 200 mg itrakonazola (četiri kapsule od 50 mg) provedeno je u tri skupine bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (uremija: $n=7$; hemodijaliza: $n=7$; kontinuirana ambulatna peritonealna dijaliza: $n=5$). U ispitanika s uremijom i srednjim klirensom kreatinina od $13 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$, izloženost, na osnovi površine pod krivuljom (AUC), bila je blaže snižena u usporedbi s

parametrima u normalnoj populaciji. To ispitivanja nije pokazalo značajne učinke hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize na farmakokinetiku itrakonazola (T_{max} , C_{max} , i AUC_{0-8h}). Zabilježene su velike razlike između ispitanika u sve tri skupine u profilima koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme.

Nakon jednostruke intravenske doze, srednje vrijednosti poluvijeka eliminacije u bolesnika s blagim (definirano ovim ispitivanjem kao CrCl 50-79 ml/min), umjerenim (definirano ovim ispitivanjem kao CrCl 20-49 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (definirano ovim ispitivanjem kao CrCl <20 ml/min) bile su slične onima u zdravih ispitanika (raspon srednjih vrijednosti od 42 do 49 sati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na 48 sati u zdravih ispitanika). Cjelokupna izloženost itrakonazolu, na osnovi površine pod krivuljom (AUC), niža je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega za otprilike 30% te s težim oštećenjem za otprilike 40% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega.

Nisu dostupni podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega tijekom dugoročne uporabe itrakonazola. Dijaliza nije utjecala na poluvijek ili klirens itrakonazola ili hidroksi-itakonazola (vidjeti također dijelove 4.2. *Doziranje i način primjene* i 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*.)

Pedijatrijski bolesnici:

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o uporabi itrakonazola u pedijatrijskoj populaciji. Klinička farmakokinetička ispitivanja u djece i adolescenata u dobi između 5 mjeseci i 17 godina provedena su s kapsulama, oralnom otopinom ili intravenskom formulacijom itrakonazola. Pojedinačne doze pri primjeni kapsula i oralne otopine kretale su se u rasponu od 1,5 do 12,5 mg/kg/dan, primijenjene jedanput ili dvaput na dan. Intravenska formulacija primijenjena je bilo kao 2,5 mg/kg jednokratna infuzija ili 2,5 mg/kg infuzija jedanput ili dvaput na dan. Za istu dnevnu dozu, primjena dvaput na dan uspoređena s jednostrukom dnevnom primjenom dala je vršne i najniže koncentracije usporedive s jednokratnom dnevnom dozom u odraslih. Nije zabilježena značajna ovisnost o dobi za površinu pod krivuljom (AUC) i ukupni klirens itrakonazola, dok je zabilježena tek slabija povezanost između dobi i volumena distribucije, C_{max} i završne stope eliminacije itrakonazola. Čini se da su prividan klirens itrakonazola i volumen distribucije povezani s težinom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o primjeni itrakonazola nisu pokazali genotoksičnost, primarnu karcinogenost ili utjecaj na plodnost. Kod primjene visokih doza zabilježeni su učinci na koru nadbubrežnih žlijezda, jetru i mononuklearni fagocitni sustav, ali se čini da ti podaci nemaju velik značaj za predloženu kliničku primjenu lijeka. Pokazalo se da kod velikih doza u štakora i miševa itrakonazol dovodi do porasta (ovisnog o dozi) toksičnosti u majki, embriotoksičnosti i teratogenosti. Nakon kronične primjene itrakonazola u mladim pasa zabilježeno je opće smanjenje mineralne gustoće kosti, a u štakora smanjena aktivnost koštanih pločica, stanjivanje *zone compacte* velikih kostiju te povećanje krhkosti kosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

šećerne kuglice (saharozu; kukuruzni škrob; voda, pročišćena)
poloksamer 188

hipromeloza (E464)

Tijelo i kapica

boja Indigo Carmine (E132)

boja Quinoline Yellow (E104)

titanijev dioksid (E171)

voda, pročišćena

želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

4 i 28 kapsula u Al//Al blisteru

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih uputa.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb, Hrvatska

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/12-01/314

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

13.09.2013./-

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

/