

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Itrac 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg itrakonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Itrac 100 mg tvrda kapsula sadrži saharozu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Itrac 100 mg tvrde kapsule su neprozirne kapsule tijela i kapice zelene boje. Kapsule sadrže žućkasto-krem okrugle mikrogranule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Itrakonazol kapsule se primjenjuju kod:

- vulvovaginalne kandidijaze
- *Pityriasis versicolor*
- dermatofitoza uzrokovanih uzročnicima osjetljivim na itrakonazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), npr. *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea manuum*
- orofaringealne kandidijaze
- onihomikoza, uzrokovanih dermatofitima i/ili kvascima
- liječenja histoplazmoze
- sljedećih sistemskih gljivičnih infekcija kada je prva linija sistemske antifungalne terapije neprikladna ili je dokazano neučinkovita, što može biti zbog same patologije u podlozi, neosjetljivosti patogena ili toksičnosti lijeka:
 - aspergiloza ili kandidijaza
 - kriptokokoza (uključujući kriptokokni meningitis) u imunodeficijentnih bolesnika s kriptokokozom i u svih bolesnika s kriptokokozom središnjeg živčanog sustava
 - kao terapija održavanja u bolesnika s AIDS-om kako bi se spriječio recidiv osnovne gljivične infekcije.

Itrakonazol kapsule su indicirane u prevenciji gljivične infekcije tijekom produljene neutropenije kada standardna terapija nije prikladna.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

INDIKACIJA	DOZA	NAPOMENE
Vulvovaginalna kandidijaza	200 mg dva puta na dan tijekom jednog dana	
<i>Pityriasis versicolor</i>	200 mg jedanput na dan 7 dana	
<i>Tinea corporis, tinea cruris</i>	100 mg jedanput na dan tijekom 15 dana ili 200 mg jedanput na dan tijekom 7 dana	
<i>Tinea pedis, tinea manuum</i>	100 mg jedanput na dan tijekom 30 dana	
Orofaringealna kandidijaza	100 mg jedanput na dan tijekom 15 dana	Povećanje doze na 200 mg jedanput na dan tijekom 15 dana u bolesnika s AIDS-om ili s neutropenijom zbog oslabljene apsorpcije
Onihomikoza (nokti na nogama sa ili bez zahvaćenosti nokata na rukama)	200 mg jedanput na dan tijekom 3 mjeseca	

Kod kožnih infekcija, vulvovaginalnih i orofaringealnih infekcija, optimalni klinički i mikološki učinci dostižu se 1-4 tjedna nakon prestanka liječenja, a za infekcije noktiju 6-9 mjeseci nakon prestanka liječenja. Razlog tome je sporija eliminacija itraconazola iz kože, nokata i sluznica nego iz plazme.

Duljina terapije za sistemske gljivične infekcije određena je mikološkim i kliničkim odgovorom na terapiju.

INDIKACIJA	DOZA ¹	NAPOMENE
Aspergiloza	200 mg jedanput na dan	Povećanje doze na 200 mg dva puta na dan u slučaju invazivne ili diseminirane bolesti
Kandidijaza	100-200 mg jedanput na dan	Povećanje doze na 200 mg dva puta na dan u slučaju invazivne ili diseminirane bolesti
Kriptokokoza koja ne zahvaća meninge	200 mg jedanput na dan	
Kriptokokni meningitis	200 mg dva puta na dan	Vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi
Histoplazmoza	200 mg jedanput na dan 200 mg dva puta na dan	
Terapija održavanja kod AIDS-a	200 mg jedanput na dan	Vidjeti dolje zabilješku o oslabljenoj apsorpciji
Profilaksa u neutropeniji	200 mg jedanput na dan	Vidjeti dolje zabilješku o oslabljenoj apsorpciji
¹ Duljinu terapije potrebno je prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru.		

Oslabljena apsorpcija u bolesnika s AIDS-om i neutropenijom može dovesti do pada razine itraconazola u krvi i manjka učinkovitosti. U takvim slučajevima potrebno je nadzirati razinu lijeka u krvi i prema potrebi povećati dozu na 200 mg dva puta na dan.

Pulsno liječenje

INDIKACIJA	DOZA	NAPOMENE
<i>Tinea pedis i/ili tinea manuum</i>	1 pulsni terapijski ciklus	1 pulsni terapijski ciklus sastoji se od 200 mg dva puta na dan tijekom 7 dana
Onihomikoza - nokti na rukama	2 pulsna terapijska ciklusa	Pulsni terapijski ciklusi su odvojeni s tri tjedna bez terapije itraconazolom
Onihomikoza - nokti na nogama	3 pulsna terapijska ciklusa	Pulsni terapijski ciklusi su odvojeni s tri tjedna bez terapije itraconazolom

Oslabljena apsorpcija u bolesnika s AIDS-om i neutropenijom može dovesti do pada razine itraconazola u krvi i manjka učinkovitosti. U takvim slučajevima potrebno je nadzirati razinu lijeka u krvi.

Pedijatrijska populacija

Klinički podaci o korištenju Itrac 100 mg kapsula u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni. Ne preporučuje se korištenje Itrac 100 mg kapsula u pedijatrijskih bolesnika osim ako se ne utvrdi da moguća korist nadmašuje potencijalne rizike (vidjeti dio 4.4.).

Primjena u starijih osoba

Klinički podaci o korištenju Itrac 100 mg kapsula u starijih bolesnika su ograničeni. Preporučuje se koristiti Itrac 100 mg kapsule u tih bolesnika samo ako se utvrdi da moguća korist nadmašuje potencijalne rizike. Općenito se preporučuje pažljiv odabir doze za starije bolesnike, zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega ili srčane funkcije, te drugih bolesti, kao i istovremene primjene drugih lijekova u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Dostupni podaci o korištenju itraconazola oralno u bolesnika s oštećenjem bubrega su ograničeni. Izloženost itraconazolu može biti manja u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Potreban je oprez pri primjeni ovog lijeka kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te će možda biti potrebno prilagoditi dozu.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Dostupni podaci o korištenju itraconazola oralno u bolesnika s oštećenjem jetre su ograničeni. Potreban je oprez pri primjeni ovog lijeka kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

Za optimalnu apsorpciju važno je da se itraconazol kapsule uzimaju neposredno nakon potpunog obroka. Kapsule se moraju progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kontraindicirana je zajednička primjena itraconazola s CYP3A4 supstratima. Povišene razine ovih lijekova u plazmi kao posljedica istovremene primjene s itraconazolom, mogu povećati i produžiti terapijski učinak i štetne učinke u velikoj mjeri, što potencijalno može izazvati ozbiljne probleme. Primjerice, povećanje koncentracije nekih od tih lijekova može dovesti do produljenja QT intervala i ventrikularne tahiaritmije, uključujući pojavu *torsade de pointes*, potencijalno smrtonosne aritmije. Konkretni primjeri su navedeni u dijelu 4.5.
- Itraconazol kapsule ne smiju se primjenjivati u bolesnika kod kojih je dokazana ventrikularna disfunkcija kao što je kongestivno zatajivanje srca ili kod kojih postoji anamnestički podatak o kongestivnom zatajivanju srca, osim za liječenje ozbiljnih ili po život opasnih infekcija (vidjeti dio 4.4.).
- Itraconazol kapsule su kontraindicirane tijekom trudnoće, osim ako se radi o životno ugrožavajućim indikacijama (vidjeti dio 4.6.).

- 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 menstrualnog krvarenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Križna preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između itrakonazola i ostalih azolnih antimikotika. Potreban je oprez prilikom propisivanja itrakonazol kapsula bolesnicima s preosjetljivošću na ostale azole.

Učinci na srce

Nakon intravenske primjene itrakonazola u zdravih dobrovoljaca, primijećeno je prolazno asimptomatsko smanjenje ejakcijske frakcije lijevog ventrikula. Stanje se normaliziralo 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 u obliku kapsula s pojavom kongestivnog zatajivanja srca. Pretpostavlja se da se rizik od zatajivanja srca povećava s ukupnom dnevnom dozom itrakonazola, s obzirom na to da su pri primjeni ukupne dnevne doze od 400 mg češće zabilježeni slučajevi srčanog zatajivanja u usporedbi s manjom ukupnom dnevnom dozom.

Itrakonazol kapsule ne smiju uzimati bolesnici s kongestivnim zatajivanjem srca te bolesnici koji u anamnezi imaju kongestivno zatajivanje 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 faktore rizika za razvoj kongestivnog zatajivanja srca. Ovi faktori rizika uključuju srčane bolesti kao što su ishemička bolest srca ili bolesti srčanih zalistaka, teže bolesti pluća kao što je kronična opstruktivna bolest pluća te zatajivanje bubrega ili ostali poremećaji koji dovode do razvoja edema. Takve bolesnike potrebno je liječiti s oprezom te ih treba upoznati sa znacima i simptomima kongestivnog zatajivanja srca. U vrijeme trajanja liječenja potrebno je pratiti razvijaju li se znaci i simptomi kongestivnog zatajivanja srca. Ukoliko se oni pojave, liječenje itrakonazol kapsulama mora se prekinuti.

Negativni inotropni učinak blokatora kalcijevih kanala može se pridodati učinku itrakonazola. Dodatno, itrakonazol može inhibirati metabolizam blokatora kalcijevih kanala. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene itrakonazola i blokatora kalcijevih kanala zbog povećanog rizika od kongestivnog zatajivanja srca (vidjeti dio 4.5.).

Učinci na jetru

Pri primjeni itrakonazola zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetrene funkcije sa smrtnim ishodom. U većini slučajeva radilo se o bolesnicima s prethodnom bolešću jetre koji su primali lijek zbog sistemskih mikoza, kod kojih je zdravstveno stanje bilo narušeno zbog neke druge bolesti i/ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Kod nekih bolesnika nije postojao rizik za nastanak poremećaja jetrene funkcije. U nekim od navedenih slučajeva, poremećaj jetrene funkcije uočen je tijekom prvog mjeseca primjene, a u nekim tijekom prvog tjedna primjene lijeka. Kod bolesnika koji uzimaju kapsule itrakonazola potrebno je kontrolirati vrijednosti jetrenih enzima. Bolesnike treba upozoriti da se kod pojave znakova i simptoma koji ukazuju na hepatitis kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, malaksalost, bol u trbuhu ili tamna mokraća, odmah jave svom liječniku. Kod takvih bolesnika liječenje treba odmah prekinuti i provesti testove za kontrolu jetrene funkcije.

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primjeni itrakonazola u bolesnika s oštećenjem jetre. Potreban je oprez kada se lijek daje u ovoj populaciji bolesnika. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika s oštećenom funkcijom jetre tijekom uzimanja itrakonazola. Preporučuje se uzeti u obzir produljeni poluvijek eliminacije itrakonazola utvrđen u jednoj oralnoj dozi tijekom kliničkog ispitivanja s kapsulama itrakonazola u bolesnika s cirozom jetre, prilikom odluke o uvođenju drugih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4.

U bolesnika s povišenim ili poremećenim jetrenim enzimima ili aktivnom bolesti jetre, odnosno bolesnika koji imaju oštećenja jetre uzrokovana drugim lijekovima, liječenje itrakonazolom nije dozvoljeno, osim u

ozbiljnim i po život opasnim situacijama u kojima je očekivana korist veća od rizika. Preporučuje se praćenje funkcije jetre kod bolesnika s postojećim poremećajima jetrenih enzima ili onih koji su imali oštećenja jetre uzrokovana drugim lijekovima (vidjeti dio 5.2.).

Smanjena želučana kiselost

Kod smanjene želučane kiselosti apsorpcija itakonazola je smanjena. Bolesnicima sa smanjenom želučanom kiselosti, bilo radi bolesti (npr. aklorhidrije) ili zbog istovremene terapije (npr. bolesnici koji uzimaju lijekove koji reduciraju želučanu kiselost) preporučuje se da itakonazol uzimaju uz kiseli napitak (poput nedijetalne kole). Protugljivičnu aktivnost treba pratiti te, ukoliko je potrebno, povišiti dozu itakonazola (vidjeti dio 4.5.).

Pedijatrijska populacija

Obzirom na to da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni itakonazola u pedijatrijskih bolesnika, njegova se primjena ne preporučuje, osim ako mogućnost korisnog terapijskog učinka itakonazola premašuje moguće rizike.

Primjena u starijih osoba

Obzirom na to da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni itakonazola u starijih bolesnika, njegova se primjena ne preporučuje, osim ako mogućnost korisnog terapijskog učinka itakonazola premašuje moguće rizike.

Općenito, preporučuje se pažljiv odabir doze u starijih bolesnika, uzimajući u obzir veću učestalost smanjene jetrene, bubrežne i srčane funkcije, pridruženih bolesti i istovremene primjene drugih lijekova u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nema dovoljno podataka o primjeni itakonazola u bolesnika s oštećenjem bubrega. Potreban je oprez u ovih bolesnika pri primjeni itakonazola. Izloženost itakonazolu nakon oralne primjene može biti manja u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom te će možda biti potrebno prilagoditi doziranje.

Gubitak sluha

Zabilježen je prolazni ili trajni gubitak sluha u bolesnika koji su uzimali itakonazol. Nekoliko je slučajeva uključivalo istodobnu primjenu kinidina koji je kontraindiciran (vidjeti dio 4.5.). Nakon prestanka primjene lijeka sluh se najčešće vrati, ali u nekih bolesnika gubitak sluha može ostati trajno.

Imunokompromitirani bolesnici

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

Bolesnici sa sistemskim gljivičnim infekcijama neposredno opasnim po život

Zbog farmakokinetičkih karakteristika (vidjeti dio 5.2.) ne preporučuje se primjena kapsula itakonazola u početnom liječenju gljivičnih infekcija neposredno opasnih po život.

Bolesnici s AIDS-om

Liječnik bi trebao procijeniti postoji li potreba za terapijom održavanja u bolesnika s AIDS-om nakon provedene terapije sistemske mikoze kao što je sporotrihoza, blastomikoza, histoplazmoza ili kriptokokoza (meningealna i kriptokokoza koja ne zahvaća meninge) i u kojih postoji rizik od pojave relapsa.

Neuropatija

Ukoliko se pri primjeni itakonazola kapsula pojavi neuropatija, liječenje treba prekinuti.

Križna rezistencija

Kod sistemske kandidijaze, ako se sumnja na *Candida* sojeve koji su rezistentni na flukonazol, ne može se pretpostaviti da će oni biti osjetljivi na itakonazol. Stoga je potrebno ispitati osjetljivost sojeva prije primjene kapsula itakonazola.

Prelazak s jednog oblika itraconazola na drugi

Ne preporučuje se zamjena kapsula itraconazola oralnom otopinom itraconazola, ili obrnuto. Izloženost lijeku je veća kod primjene oralne otopine nego kod kapsula kad se primijeni jednaka doza lijeka. Trenutno u Republici Hrvatskoj nije odobrena oralna otopina itraconazola.

Mogućnost interakcija

Istovremena primjena specifičnih lijekova s itraconazolom može dovesti do promjena u učinkovitosti itraconazola i/ili primijenjenih lijekova, učinaka opasnih po život i/ili iznenadne smrti. Lijekovi koji su kontraindicirani, lijekovi koji se ne preporučuju ili se preporučuje oprez pri njihovoj primjeni s itraconazolom navedeni su u dijelu 4.5.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži šećerne kuglice sa saharozom. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Itraconazol se uglavnom metabolizira putem CYP3A4. Druge supstance koje koriste ovaj metabolički put ili mijenjaju aktivnost CYP3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku itraconazola. Istovremeno, itraconazol može mijenjati farmakokinetiku drugih tvari koje dijele ovaj metabolički put. Itraconazol je jaki CYP3A4 inhibitor, te inhibitor P-glikoproteina. Kod istovremene primjene s drugim lijekovima preporučuje se informirati o metaboličkom putu i mogućoj potrebnoj prilagodbi doze drugih lijekova.

Lijekovi koji mogu smanjiti razinu itraconazola u plazmi

Lijekovi koji smanjuju kiselost želuca (npr. lijekovi koji neutraliziraju želučanu kiselinu kao što je aluminijev hidroksid ili lijekovi koji sprečavaju izlučivanje kiseline kao što su antagonisti H_2 receptora i inhibitori protonske pumpe) narušavaju apsorpciju itraconazola. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni ovih lijekova s itraconazolom.

Preporučuje se primjena itraconazola s kiselim napitcima (kao što su kola-napitci) tijekom zajedničke primjene s lijekovima koji smanjuju kiselost želuca.

Preporučuje se lijekove koji neutraliziraju želučanu kiselinu (npr. aluminijev hidroksid) davati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja itraconazola.

Tijekom primjene itraconazola i lijekova koji mogu smanjiti razinu itraconazola u plazmi, preporučuje se pratiti antifungalnu aktivnost te po potrebi povišiti dozu itraconazola.

Istovremena primjena itraconazola s potentnim enzimskim induktorima CYP3A4 može smanjiti bioraspoloživost itraconazola i hidroksiitraconazola u tolikoj mjeri da učinkovitost može biti smanjena u velikoj mjeri. Primjeri uključuju:

Antibakterijske lijekove: isoniazid, rifabutin (također pogledati dio **Lijekovi koji mogu imati povišenu koncentraciju u plazmi zbog itraconazola**), rifampicin.

Antikonvulzive: karbamazepin (također pogledati dio **Lijekovi koji mogu imati povišenu koncentraciju u plazmi zbog itraconazola**), fenobarbital, fenitoin.

Antivirusne lijekove: efavirenz, nevirapin.

Stoga se ne preporučuje primjena potentnih enzimskih induktora CYP3A4 s itraconazolom. Preporučuje se izbjegavanje primjene ovih lijekova 2 tjedna prije i za vrijeme terapije itraconazolom, osim ako prednosti nadmašuju rizik potencijalno smanjene učinkovitosti itraconazola. Kod istovremene primjene s ovim lijekovima, preporučuje se praćenje antifungalne aktivnosti te po potrebi povećanje doze itraconazola.

Lijekovi koji mogu povišiti razinu itrakonazola u plazmi

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu povećati bioraspoloživost itrakonazola. Primjeri uključuju:

Antibakterijske lijekove: ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin,

Antivirusne lijekove: ritonavinom pojačan darunavir, ritonavinom pojačan fosamprenavir, indinavir (također vidjeti pod **Lijekovi koji mogu imati povišenu koncentraciju u plazmi zbog itrakonazola**), ritonavir (također vidjeti pod **Lijekovi koji mogu imati povišenu koncentraciju u plazmi zbog itrakonazola**).

Preporučuje se oprez prilikom istovremene primjene ovih lijekova s itrakonazolom. Preporučuje se da bolesnici koji moraju uzimati snažne inhibitore CYP3A4 istovremeno s itrakonazolom budu pod nadzorom radi praćenja znakova ili simptoma povećanog ili produljenog farmakološkog učinka itrakonazola, te da se doza itrakonazola smanji po potrebi. Preporučuje se mjerenje koncentracije itrakonazola u plazmi, kada je moguće.

Lijekovi koji mogu imati povišenu koncentraciju u plazmi zbog itrakonazola

Itrakonazol i njegov glavni metabolit, hidroksiitakonazol, može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 te može inhibirati prijenos lijekova putem P-glikoproteina, što može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova i njihovih aktivnih metabolita u plazmi tijekom istovremene primjene s itrakonazolom. Njihove povišene razine u plazmi mogu povećati ili produljiti terapijski učinak i njihove štetne učinke. Primjena lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 za koje je poznato da dovode do produljenog QT intervala s itrakonazolom može biti kontraindicirana zbog moguće pojave ventrikularne tahiaritmije, uključujući pojavu *torsade de pointes*, potencijalno smrtonosne aritmije. Nakon prekida liječenja koncentracija itrakonazola u plazmi snižava se na gotovo neprimjetnu koncentraciju unutar 7 do 14 dana, ovisno o dozi i trajanju liječenja. U bolesnika s cirozom jetre ili onih koji uzimaju inhibitore CYP3A4, snižavanje koncentracije itrakonazola u plazmi može biti usporeno. To je posebno važno kod uvođenja terapije lijekovima na čiji metabolizam djeluje itrakonazol.

Lijekovi koji stupaju u interakcije s itrakonazolom svrstavaju se u kategorije:

- "Kontraindicirani": lijek se ne smije istovremeno primjenjivati s itrakonazolom ni pod kojim okolnostima, niti dva tjedna nakon prekida terapije itrakonazolom.
- "Ne preporučuje se": preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka za vrijeme primjene itrakonazola i do dva tjedna nakon prekida terapije itrakonazolom, osim ako prednosti nadmašuju povećan rizik od nastanka nuspojava. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se kliničko praćenje znakova i simptoma povećanog ili produljenog učinka ili nuspojava lijeka, te se može smanjiti njegova doza ili prekinuti primjena ukoliko je potrebno. Ukoliko je moguće, preporučuje se mjerenje koncentracija u plazmi.
- "Primjena uz oprez": potrebno je pažljivo praćenje kada se lijek primjenjuje istovremeno s itrakonazolom. Preporučuje se pažljivo praćenje znakova ili simptoma povećanog ili produljenog učinka ili nuspojava lijeka kod bolesnika, te po potrebi smanjenje doze lijeka. Ukoliko je moguće, preporučuje se mjerenje koncentracije lijeka u plazmi.

Primjeri lijekova čija koncentracija u plazmi može biti povišena zbog itrakonazola, predstavljeni prema skupinama lijekova s preporukama u odnosu na istovremenu primjenu s itrakonazolom:

Skupina	Kontraindicirano	Ne preporučuje se	Primjena uz oprez
alfa blokatori		tamsulozin	
analgetici	levacetilmetadol (levometadil) metadon	fentanil	alfentanil, buprenorfin iv. i sublingualno, oksikodon
antiaritmici	dizopiramid, dofetilid, dronedaron, kinidin		digoksin
antibiotici		rifabutin ^a	
antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi		rivaroksaban	kumarini, cilostazol, dabigatran
antikonvulzivi		karbamazepin ^a	
antidijabetici			repaglinid, saksagliptin

antihelmintici i antiprotozoici	halofantrin		prazikvantel
antihistaminici	astemizol, mizolastin, terfenadin		ebastin
antimigrenici	alkaloidi ergotamina, kao što su dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)		eletriptan
antineoplastici	irinotekan	dasatinib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotinib, iksabepilon, lapatinib, trimetrexat, vinka alkaloidi
antipsihotici, anksiolitici i hipnotici	lurasidon, oralni midazolam, pimoqid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam iv., perospiron, kvetiapin, ramelteon, risperidon
antivirusni lijekovi			maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sakvinavir
beta blokatori			nadolol
blokatori kalcijevih kanala	bepiridil, felodipin, lerkandipin, nifedipin		drugi dihidropiridini, uključujući verapamil
kardiovaskularni lijekovi, razno	ivabradin, ranolazin	aliskiren	
diuretici	eplerenon		
gastrointestinalni lijekovi	cisaprid		aprepitant, domperidon
imunosupresivi		everolimus	budesonid, ciklesonid, ciklosporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamicin (poznat i kao sirolimus), takrolimus, temsirolimus
hipolipemici	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
respiratorni lijekovi		salmeterol	
SSRI, triciklički i drugi antidepresivi			reboksetin
urološki lijekovi		vardeafil	fesoterodin, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodin
ostalo	kolhicin, kod osoba s oštećenjem bubrega ili jetre	kolhicin	alitretinoin (oralno), cinakalcet, mozavaptan, tolaptan
^a Vidjeti pod Lijekovi koji mogu smanjiti razinu itakonazola u plazmi			
^b Vidjeti pod Lijekovi koji mogu povišiti razinu itakonazola u plazmi			

Lijekovi koji mogu imati sniženu koncentraciju u plazmi zbog itakonazola

Istovremena primjena itakonazola s NSAID meloksikamom može sniziti koncentraciju meloksikama u plazmi. Preporučuje se primjena meloksikama uz oprez s itakonazolom, te praćenje njegovog učinka i nuspojava. Preporučuje se prilagodba doze po potrebi tijekom primjene s itakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja o interakcijama provedena su samo u odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Itrakonazol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u stanjima opasnim po život kada moguća korist za trudnicu premašuje moguće rizike po fetus (vidjeti dio 4.3.).

U ispitivanjima na životinjama pokazani su toksični učinci itakonazola na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.).

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

Epidemiološki podaci o primjeni itakonazola tijekom prvog tromjesečja trudnoće, uglavnom u bolesnica kod kojih je provedeno kratkotrajno liječenje vulvovaginalne kandidijaze, nisu pokazali povećani rizik od malformacija u usporedbi s kontrolnom skupinom koja nije bila izložena niti jednom poznatom teratogenu.

Žene reproduktivne dobi

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

Dojenje

U majčino mlijeko se izlučuju vrlo male količine itakonazola. Stoga je potrebno procijeniti premašuje li očekivani koristan učinak terapije itakonazolom za dojilju mogući rizik po dojenče. U slučaju dvojbi, bolesnica ne bi smjela dojit.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja itakonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U određenim je slučajevima moguća pojava omaglice, vidnih poremećaja i gubitka sluha na što treba obratiti pozornost (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uslijed primjene kapsula itakonazola prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili putem spontanijh izvještaja su glavobolja, bol u trbuhu i mučnina. Najozbiljnije nuspojave bile su ozbiljne alergijske reakcije, zatajivanje srca/kongestivno zatajivanje srca/ edem pluća, pankreatitis, ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve zatajenja jetre sa smrtnim ishodom), te ozbiljne kožne reakcije. Vidjeti dio 4.4.

Nuspojave koje se navode dalje u tekstu izvedene su iz otvorenih i dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja s kapsulama itakonazola koja su uključivala 8499 bolesnika u liječenju dermatomikoza ili onihomikoza, te putem spontanijh prijava.

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti njihova pojavljivanja kako slijedi:

vrlo često	($\geq 1/10$)
često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
manje često	($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)
rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)
vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
nepoznato	(nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Manje često: sinusitis, infekcije gornjih dišnih puteva, rinitis.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: leukopenija.

Imunološki sustav

Manje često: hipersenzitivnost*.

Rijetko: serumska bolest, angioneurotski edem, anafilaktična reakcija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: hipertrigliceridemija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja.

Rijetko: parestezije, hipoestezije, poremećaji okusa.

Poremećaji oka

Rijetko: smetnje vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid).

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: prolazni ili trajni gubitak sluha*, tinitus.

Srčani poremećaji

Rijetko: kongestivno zatajivanje srca*.

Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja.

Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u trbuhu, mučnina.

Manje često: proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, flatulencija.

Rijetko: pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: poremećaj jetrene funkcije.

Rijetko: ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom)*, hiperbilirubinemija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus.

Rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, leukocitoklastički vaskulitis, alopecija, fotosenzitivnost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: polakizurija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: poremećaji menstrualnog ciklusa.

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: edem.

Pretrage

Rijetko: povišenje razine kreatin-fosfokinaze u krvi.

*vidjeti dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Slijedi popis nuspojava povezanih s itrakonazolom koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima itrakonazol oralne otopine i i.v. primjene, bez kategorije „Upala na mjestu uboda“ koja je uobičajena kod primjene putem injekcije.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: granulocitopenija, trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktička reakcija.

Poremećaji metabolizma i prehrane: hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipomagnezemija.

Psihijatrijski poremećaji: stanje konfuzije.

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

Srčani poremećaji: zatajivanje srca, zatajivanje lijevog ventrikula, tahikardija.

Vaskularni poremećaji: hipertenzija, hipotenzija.

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

Poremećaji probavnog sustava: poremećaji 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, artralgiya.

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: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat-aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze u krvi, povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima, poremećene vrijednosti analize urina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene itakonazola ocijenjena je u 165 pedijatrijskih bolesnika u dobi 1 do 17 godina starosti koji su sudjelovali u 14 kliničkih ispitivanja (4 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja; 9 otvorenih ispitivanja; i 1 ispitivanje koje je imalo otvorenu fazu nakon koje je slijedila dvostruko slijepa faza). Ovi bolesnici primali su najmanje jednu dozu itakonazol kapsula za liječenje gljivičnih infekcija, te su prikupljeni podaci o sigurnosti.

Temeljeno na podacima iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su glavobolja (3,0%), povraćanje (3,0%), bol u trbuhu (2,4%), proljev (2,4%), oštećena funkcija jetre (1,2%), hipotenzija (1,2%), mučnina (1,2%) i urtikarija (1,2%). Općenito, priroda nuspojava u pedijatrijskih bolesnika slična je onima uočenim kod odraslih, ali s većom incidencijom kod pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Općenito, nuspojave prijavljene kod predoziranja su u skladu s onima prijavljenima kod primjene itraconazola (vidjeti dio 4.8.).

Liječenje

U slučaju predoziranja potrebno je provesti suportivno liječenje. Također se može primijeniti aktivni ugljen ako je primjereno.

Itraconazol se iz plazme ne može ukloniti postupkom hemodijalize.

Ne postoji specifični antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotik za sistemsku primjenu, derivat triazola, ATK oznaka: J02AC02

Itraconazol je antimikotik širokog spektra.

In vitro ispitivanja su pokazala da itraconazol ometa sintezu ergosterola u gljivičnim stanicama. Ergosterol je vitalni sastojak stanične membrane gljivica. Antimikotičko djelovanje predstavlja krajnju posljedicu ometanja njegove sinteze.

Za itraconazol granične su vrijednosti utvrđene samo za *Candida spp.* Za površnu mikožu CLSI M27-A2 granične vrijednosti nisu utvrđene prema EUCAST metodi. CLSI granične vrijednosti su sljedeće: osjetljivost $\leq 0,125$; osjetljivost, ovisno o dozi 0,25-0,5 i rezistencija ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$. Jasne granične vrijednosti nisu utvrđene za filamentozne gljive.

In vitro studije su pokazale da itraconazol inhibira rast patogenih gljiva obično u koncentraciji ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$, uključujući dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); kvasce (*Candida spp.*, uključujući *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, uključujući *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* 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 itraconazol.

Itraconazol ne inhibira sljedeće najvažnije vrste gljiva: *Zygomycetes* (kao što su *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* i *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* i *Scopulariopsis spp.*

Rezistencija na azole razvija se sporo i često je rezultat više genetičkih mutacija. Među opisane mehanizme ubrajaju se prekomjerna ekspresija ERG11, koja kodira ciljni enzim 14 α -demetilazu, točkaste mutacije ERG11 koje dovode do smanjenja afiniteta ciljnog enzima i/ili prekomjerna ekspresija transportera što rezultira pojačanim efluksom. Križna rezistencija među azolima uočena je za *Candida spp.*, iako rezistencija na jedan lijek iz skupine ne znači nužno i rezistenciju na druge azole. Prijavljeni su sojevi *Aspergillus fumigatus* rezistentni na itraconazol.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička svojstva

Najviše koncentracije itraconazola u plazmi se postižu unutar 2 do 5 sati kod oralne primjene. Kao posljedica nelinearne farmakokinetike, itraconazol se akumulira u plazmi tijekom višekratnog doziranja. Koncentracije stanja dinamičke ravnoteže se postižu unutar 15 dana, s C_{max} vrijednosti 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 1,1 $\mu\text{g/mL}$ i 2,0 $\mu\text{g/mL}$ nakon oralne primjene 100 mg jednom dnevno, 200 mg jednom dnevno i 200 mg dva puta dnevno. Poluvrijeme eliminacije itraconazola općenito varira od 16 do 28 sati nakon jednokratne

doze i povećava se na 34 do 42 sata s ponavljanim doziranjem. Nakon prestanka liječenja, koncentracija itrakonazola u plazmi se smanjuje na gotovo nemjerljive koncentracije u roku od 7 do 14 dana, ovisno o dozi i trajanju liječenja. Srednja vrijednost ukupnog klirensa itrakonazola u plazmi nakon intravenske primjene je 278 ml/min. Klirens itrakonazola snižava se pri većim dozama zbog zasićenog jetrenog metabolizma.

Apsorpcija

Itrakonazol se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Vršne koncentracije u plazmi nepromijenjenog lijeka dostiže unutar 2 do 5 sati nakon oralne primjene. Primijećena apsolutna bioraspoloživost itrakonazola je oko 55%. Oralna bioraspoloživost je maksimalna kada se kapsule uzmu direktno nakon cijelog obroka.

Apsorpcija itrakonazola u kapsulama je smanjena u osoba sa smanjenom želučanom kiselinom uslijed uzimanja lijekova koji smanjuju izlučivanje želučane kiseline (npr. antagonisti H_2 receptora, inhibitori protonske pumpe) ili osoba s aklorhidrijom uzrokovanom nekim bolestima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). U tih je bolesnika apsorpcija itrakonazola natašte povećana pri primjeni itrakonazol kapsula s kiselim pićem (primjerice nedijetalni kola napitak). Apsorpcija itrakonazola je pri primjeni kapsula u jednostrukoj dozi od 200 mg natašte s nedijetalnim kola napitkom, nakon prethodnog liječenja ranitidinom, antagonistom H_2 receptora, bila usporediva s onom zabilježenom pri primjeni itrakonazol kapsula u monoterapiji (vidjeti dio 4.5.).

Izloženost itrakonazolu niža je pri primjeni iste doze lijeka u obliku kapsula nego u obliku oralne otopine (vidjeti dio 4.4.).

Distribucija

Vezanost itrakonazola na bjelančevine plazme je 99,8%, a albumin je glavno mjesto vezivanja (99,6% za hidroksi-metabolit). Osim toga, itrakonazol ima i značajan afinitet za lipide. Samo 0,2% itrakonazola se nalazi kao slobodan lijek u plazmi. Itrakonazol ima veliki volumen raspodjele ($V_d > 700$ L) što upućuje na njegovu opsežnu raspodjelu u tkiva.

Utvrđeno je da su koncentracije u plućima, bubrežima, jetri, kostima, trbuhu, slezeni i mišićima bile dva do tri puta više od odgovarajućih koncentracija u plazmi, dok je apsorpcija u keratinska tkiva, posebno kožu, do četiri puta viša nego u plazmi. Koncentracije u cerebrospinalnom likvoru znatno su niže nego u plazmi, međutim učinkovitost protiv infekcija u cerebrospinalnom likvoru je dokazana.

Biotransformacija

Itrakonazol se u jetri opsežno metabolizira na velik broj metabolita. Glavni metabolit je hidroksiittrakonazol čije se antimikotičko djelovanje može *in vitro* usporediti s djelovanjem itrakonazola. Najniže koncentracije ovog metabolita u plazmi bile su 2 puta veće od najnižih koncentracija itrakonazola. U *in vitro* ispitivanjima pokazalo se da je CYP3A4 glavni enzim koji je uključen u metabolizam itrakonazola.

Eliminacija

Itrakonazol se izlučuje kao inaktivni metaboliti u mokraći (35%) i stolici (54%) unutar tjedan dana od primjene lijeka u obliku oralne otopine. Putem bubrega se itrakonazol, kao i njegov aktivni metabolit hidroksiittrakonazol, izlučuje manje od 1% intravenske doze lijeka. Na temelju primjene oralnih radiooznačenih doza lijeka, pokazalo se da udio nepromijenjenog lijeka koji se izlučuje stolicom varira između 3-18% primijenjene doze.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem jetre

Itrakonazol se uglavnom metabolizira u jetri. Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u 12 bolesnika s cirozom jetre i 6 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini, koji su uzimali jednokratnu dozu itrakonazola 100 mg. Statistički značajan pad prosječne vrijednosti C_{max} (47%) i dvostruki porast poluvijeka eliminacije (37 ± 17 prema 16 ± 5 sati) itrakonazola zabilježeni su u bolesnika s cirozom jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Međutim, ukupna izloženost itrakonazolu (temeljena na AUC) je slična u bolesnika s cirozom jetre i u zdravih ispitanika.

Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj primjeni itakonazola u bolesnika s cirozom jetre. (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje bubrega

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni itakonazola u bolesnika s oštećenjem bubrega. Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje s jednokratnom dozom od 200 mg itakonazola (četiri 50 mg kapsule) u tri grupe bolesnika s oštećenjem bubrega (uremija: n=7; hemodijaliza: n=7, i kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza: n=5). U bolesnika s uremijom s prosječnim klirensom kreatinina 13 ml/min. x 1,73 m², izloženost, temeljena na AUC, bila je neznatno smanjena u usporedbi sa zdravom populacijom. Ova studija nije pokazala nikakav značajniji učinak hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize na farmakokinetiku itakonazola (T_{max} , C_{max} i AUC_{0-8h}). Profil koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme pokazivao je velike varijacije između ispitanika u sve tri skupine.

Nakon jednokratne intravenske doze, srednji terminalni poluvijek itakonazola u bolesnika s blagim (definirano u ovom ispitivanju kao CrCl 50-79 ml/min), umjerenim (definirano u ovom ispitivanju kao CrCl 20-49 ml/min), te teškim oštećenjem funkcije bubrega (definirano u ovom ispitivanju kao CrCl <20 ml/min) bio je sličan onima u zdravih ispitanika (raspon srednjih vrijednosti od 42-49 sati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na 48 sati u zdravih ispitanika).

Cjelokupna izloženost itakonazolu, 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 o dugotrajnoj primjeni itakonazola u bolesnika s oštećenjem bubrega. Dijaliza nema učinka na poluvijek ili eliminaciju itakonazola ili hidroksiitakonazola (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici itakonazola u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni. Provedene su kliničke farmakokinetičke studije u djece i adolescenata u dobi između 5 mjeseci i 17 godina starosti s itakonazol kapsulama, oralnom otopinom ili intravenskim formulacijama.

Davane su pojedinačne doze kapsula i oralne otopine u rasponu od 1,5 do 12,5 mg/kg/dan, jednom ili dva puta dnevno. Intravenske formulacije su primijenjene ili kao doza od 2,5 mg/kg u jednokratnoj infuziji, ili 2,5 mg/kg u infuziji jednom ili dva puta dnevno. Prema istoj dnevnoj dozi, doziranje dva puta dnevno u odnosu na jednokratno doziranje doseglo je vršne i najniže koncentracije usporedivo s jednokratnim doziranjem u odraslih osoba. Nema značajne ovisnosti o dobi primijećene za AUC i ukupni klirens itakonazola, dok je slaba povezanost između starosti i volumena distribucije itakonazola, C_{max} i brzine eliminacije. Klirens itakonazola i volumen distribucije mogli bi biti povezani s tjelesnom masom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o itakonazolu ne upućuju na genotoksičnost, primarnu karcinogenost ili oštećenje plodnosti.

Pri visokim dozama zabilježeni su učinci na koru nadbubrežne žlijezde, jetru i mononuklearni fagocitni sustav, međutim čini se da ti podaci imaju mali značaj za predloženu kliničku primjenu. Pokazalo se da kod velikih doza u štakora i miševa itakonazol dovodi do porasta (ovisnog o dozi) toksičnosti u majki, embriotoksičnosti i teratogenosti.

U mladih pasa je nakon dugotrajne primjene itakonazola uočena opća smanjena mineralna gustoća kostiju, 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 (sadrže: saharozu; kukuruzni škrob; vodu, pročišćenu)
poloksamer
hipromeloza

Tijelo i kapica tvrde želatinske kapsule:

boja indigo karmin (E132)

boja kinolin žuta (E104)

titanijev dioksid

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 spremnika

4 (1x4) kapsule u Al/Al blisteru.

28 (7x4) kapsule u Al/Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-607425461

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2019.