

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Itrakonazol PharmaS 100 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg itrakonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži približno 212,24 mg do 242,75 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrda, želatinska kapsula, veličine „0“, s neprozirno zelenom kapicom 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.*, *Microsporium 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 bolesnika s kriptokokozom i u svih bolesnika s kriptokokozom središnjeg živčanog sustava
  - terapija održavanja u bolesnika 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

##### Doziranje

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 bolesnika 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	DOZA <sup>1</sup>	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 dvaput 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

<sup>1</sup>trajanje liječenja treba prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Klinički podaci o uporabi itrakonazol kapsula u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni. Ne preporučuje se upotreba itrakonazol kapsula u pedijatrijskih bolesnika osim ako se ne utvrdi da je potencijalna korist veća od potencijalnih rizika. Vidjeti dio 4.4.

#### *Starije osobe*

Klinički podaci o uporabi itrakonazol kapsula u starijih bolesnika su ograničeni. Uporaba itrakonazol kapsula u tih se bolesnika savjetuje samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnih rizika. Općenito se u starijih bolesnika preporučuje 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.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dostupni su ograničeni podaci o peroralnoj primjeni itrakonazola u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Izloženost itrakonazolu može biti smanjena u bolesnika s insuficijencijom bubrega, stoga je potreban oprez kod primjene u toj populaciji bolesnika i može se razmotriti prilagodba doze.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni su ograničeni podaci o peroralnoj primjeni itrakonazola u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kod primjene u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Itrakonazol PharmaS namijenjen je za peroralnu primjenu i mora se uzeti neposredno nakon obroka jer je u tom slučaju apsorpcija najveća. Kapsule se moraju progutati cijele.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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.

Itrakonazol se ne smije primjenjivati u bolesnika 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).

Itrakonazol se ne smije primjenjivati u trudnoći, 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 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 bolesnicima koji su preosjetljivi na druge azole.

##### ***Učinci na srce***

Nakon intravenske primjene itrakonazola u zdravih dobrovoljaca, primijećeno je prolazno asimptomatsko smanjenje ejekcijske 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 bolesnici 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 (npr. ukupna dnevna doza) te individualne faktore rizika 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 bolesnike 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) 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 bolesnicima 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 bolesnika 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. U bolesnika koji uzimaju itrakonazol, potrebno je stoga razmotriti praćenje jetrene funkcije. Bolesnike treba upozoriti da se kod pojave znakova i simptoma koji ukazuju na hepatitis, poput anoreksije, mučnine, povraćanja, malaksalosti, bolova u trbuhu ili tamne mokraće, odmah jave svom liječniku. Kod takvih bolesnika 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. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika s oštećenjem funkcije jetre tijekom primjene itrakonazola. Prilikom donošenja odluke o početku liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, preporučuje se uzeti u obzir produljeno poluvrijeme eliminacije itrakonazola zabilježeno 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. Preporučuje 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).

#### ***Smanjena želučana kiselost***

U uvjetima smanjene želučane kiselosti apsorpcija itraconazola je smanjena. Bolesnicima sa smanjenom želučanom kiselosti, bilo zbog bolesti (npr. bolesnici s aklorhidrijom) ili zbog uzimanja lijekova koji smanjuju želučanu kiselost, preporučuje se uzimanje Itraconazol PharmaS 100 mg tvrdih kapsula uz gazirano piće (kao što je nedijetalna kola). Potrebno je pratiti antifungalno djelovanje i po potrebi povećati dozu itraconazola (vidjeti dio 4.5).

#### ***Pedijatrijska populacija***

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

#### ***Starije osobe***

S obzirom da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni itraconazola kod starijih bolesnika, njegova se primjena ne preporučuje, 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 itraconazola u bolesnika s oštećenjem bubrega. Potreban je oprez u ovih bolesnika pri primjeni itraconazola. Izloženost itraconazolu može biti smanjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Treba razmotriti prilagodbu doze.

#### ***Gubitak sluha***

Zabilježen je prolazni ili trajni gubitak sluha u bolesnika koji su uzimali itraconazol. Nekoliko slučajeva je uključivalo istodobnu primjenu kinidina koji je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 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 itraconazola može biti smanjena nakon oralne primjene.

#### ***Bolesnici sa životno ugrožavajućim sistemskim gljivičnim infekcijama***

Zbog farmakokinetičkih karakteristika (vidjeti dio 5.2) ne preporučuje se primjena itraconazola u početnom liječenju životno ugrožavajućih sistemskih 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 itraconazol kapsula, liječenje treba prekinuti.

#### ***Križna otpornost***

Kod sistemske kandidijaze, ako se sumnja na flukonazol-rezistentne sojeve roda *Candida*, ne može se pretpostaviti da su ti sojevi osjetljivi na itraconazol, stoga njihovu osjetljivost treba ispitati prije početka liječenja itraconazolom.

### ***Prelazak s jednog oblika itrakonazola na drugi***

Ne preporučuje se zamjena kapsula itrakonazola oralnom otopinom itrakonazola, 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 itrakonazola.

### ***Potencijal za interakcije***

Istodobna primjena određenih lijekova s itrakonazolom može dovesti do promjena u djelotvornosti itrakonazola i/ili istodobno 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.

### ***Pomoćne tvari***

Ovaj lijek sadrži saharozu. 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**

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, preporučuje 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 H<sub>2</sub>-receptora i inhibitori protonske pumpe) smanjuju apsorpciju itrakonazola iz kapsula itrakonazola. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni tih lijekova i itrakonazol kapsula.

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

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

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

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

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

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

Antivirolike: efavirenz, nevirapin

Stoga se ne preporučuje istodobna primjena snažnih induktora enzima CYP3A4 i itrakonazola. Preporučuje se izbjegavati primjenu tih lijekova 2 tjedna prije i tijekom primjene itrakonazola osim ako potencijalna korist nije veća od rizika od potencijalno smanjene djelotvornosti itrakonazola. Nakon istodobne primjene, preporučuje se pratiti antifungalno djelovanje te po potrebi povećati dozu itrakonazola.

## Lijekovi koji mogu povisiti koncentracije itrakonazola u plazmi

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu povećati bioraspoloživost itrakonazola. Primjeri uključuju:

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

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i kapsula itrakonazola. Preporučuje 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, preporučuje se izmjeriti koncentracije itrakonazola u plazmi.

## Lijekovi čije koncentracije u plazmi itrakonazol može povisiti

Itrakonazol i njegov glavni metabolit, hidroksiittrakonazol, 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 tahiaritmija, 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 preporučuje se“: Preporučuje 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, preporučuje 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, preporučuje se izmjeriti koncentracije u plazmi.
- „Primjenjivati s oprezom“ : Preporučuje se pažljivo praćenje tijekom istodobne primjene lijeka i itrakonazola. Nakon istodobne primjene, preporučuje 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, preporučuje se izmjeriti koncentracije u plazmi.

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

Klasa lijeka	Kontraindicirano	Ne preporučuje se	Primijeniti uz oprez
Alfa blokatori		tamsulozin	
Analgetici	levacetilmetadol	fentanil	alfentanil, buprenorfin

	(levometadil), metadon		i.v. i sublingvalno, oksikodon
Antiaritmici	dizopiramid, dofetilid, dronedaron, kinidin		digoksin
Antibakterijski lijekovi		rifabutin <sup>a</sup>	
Antikoagulansi i antitrombotici		rivaroksaban	kumarini, cilostazol, dabigatran
Antikonvulzivi		karbamazepin <sup>a</sup>	
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 i.v., perospiron, kvetiapin, ramelteon, risperidon
Antivirolici			maravirok, indinavir <sup>b</sup> , ritonavir <sup>b</sup> , sakvinavir
Beta blokatori			nadolol
Blokatori kalcijevih kanala	bepriidil, 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		vardenafil	fezoterodin, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodin
Ostalo	kolhicin, u osoba s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre	kolhicin	alitretinoin (oralna formulacija), sinakalcet, mozavaptan, tolvaptan

<sup>a</sup> Vidjeti također dio *Lijekovi koji mogu sniziti koncentracije itrakonazola u plazmi*

<sup>b</sup> Vidjeti također dio *Lijekovi koji mogu povisiti 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. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni meloksikama i itrakonazola te praćenje učinaka ili nuspojava. Preporučuje se, po potrebi, prilagoditi dozu meloksikama tijekom njegove istodobne primjene s itrakonazolom.

### **Pedijatrijska populacija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

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).

Studije na životinjama pokazale su toksične učinke itrakonazola na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

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 bolesnica 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 koristan učinak terapije itrakonazolom za dojlju mogući rizik po dojenče. U slučaju dvojbi, bolesnica ne bi smjela dojiti.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja itrakonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekim slučajevima može doći do pojave nuspojava kao što su omaglica, poremećaj vida i gubitak sluha (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima i rada sa 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. Najozbiljnije 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 za dodatne informacije o ostalim ozbiljnim učincima.

### Tablični prikaz 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 ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>NUSPOJAVE</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>
<i>Manje često:</i> sinusitis, infekcija gornjeg dišnog puta, rinitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>
<i>Rijetko:</i> leukopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>
<i>Manje često:</i> preosjetljivost*
<i>Rijetko:</i> serumska bolest, angioneurotski edem, anafilaktička reakcija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>
<i>Rijetko:</i> hipertrigliceridemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>
<i>Često:</i> glavobolja
<i>Rijetko:</i> parestezija, hipoestezija, dizgeuzija
<b>Poremećaji oka</b>
<i>Rijetko :</i> smetnje vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>

<i>Rijetko:</i> prolazni ili trajni gubitak sluha*, tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>
<i>Rijetko:</i> kongestivno zatajivanje srca*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>
<i>Rijetko:</i> dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>
<i>Često:</i> bol u trbuhu, mučnina
<i>Manje često:</i> proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, nadutost (vjetrovi)
<i>Rijetko:</i> pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>
<i>Manje često:</i> abnormalna jetrena funkcija
<i>Rijetko:</i> ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve smrtonosnog akutnog zatajenja jetre)*, hiperbilirubinemija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>
<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
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>
<i>Rijetko:</i> polakizurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>
<i>Manje često:</i> menstrualni poremećaji
<i>Rijetko:</i> erektilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>
<i>Rijetko:</i> edemi
<b>Pretrage</b>
<i>Rijetko:</i> povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi

\*vidjeti dio 4.4

#### Opis odabranih 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“, koji je specifičan 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 poremećaji:** 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 prsnom košu, pireksija, bol, umor, zimica

**Pretrage:** povišena alanin aminotransferaza, 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 itrakonazol kapsula ispitivana je u 165 pedijatrijskih 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 itrakonazol 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.

### 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 prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9. Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Štetni događaji prijavljeni kod predoziranja većinom su bili u skladu s onima prijavljenima kod primjene itrakonazola (vidjeti dio 4.8).

### Liječenje

Ukoliko nesretnim slučajem dođe do prekoračenja doze, treba primijeniti suportivne mjere liječenja. Također se može primijeniti aktivni ugljen, ako se smatra primjerenim. Itrakonazol 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

Itrakonazol, derivat triazola, je antimikotik širokog spektra.

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

Granične vrijednosti inhibitorne koncentracije itrakonazola utvrđene su samo za *Candida spp.* iz površinskih gljivičnih infekcija (CLSI M27-A2, granične vrijednosti nisu utvrđene prema EUCAST metodologiji): osjetljivi  $\leq 0,125$   $\mu\text{g/ml}$ ; osjetljivi ovisno o dozi 0,25-0,5  $\mu\text{g/ml}$ ; rezistentni  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . Granične vrijednosti nisu utvrđene za filamentozne gljive.

Studije *in vitro* pokazale su da itrakonazol inhibira rast širokog raspona gljiva patogenih za ljude, obično u koncentracijama  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . To uključuje: dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Microsporium 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 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 mehanizmi su pretjerana ekspresija ERG11 koji kodira ciljni enzim 14 $\alpha$ -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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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. Terminalno poluvrijeme eliminacije itrakonazola uglavnom iznosi 16 do 28 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 srednja vrijednost ukupnog klirensa 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 kapsule. Apsolutna bioraspodivnost itrakonazola je oko 55%. Bioraspodivnost 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 H<sub>2</sub>-receptora, inhibitori protonske pumpe) ili u ispitanika s aklorhidrijom uzrokovanom određenim bolestima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U tih je ispitanika 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 H<sub>2</sub>-receptora, bila usporediva s onom zabilježenom pri primjeni itrakonazol kapsula u monoterapiji (vidjeti dio 4.5).

Izloženost itrakonazolu niža je nakon primjene kapsula nego kod primjene oralne otopine, nakon primjene jednake doze lijeka (vidjeti dio 4.4).

### Distribucija

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 prividni 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. Vežanje u keratinoznim tkivima, osobito u koži, je do 4 puta veće od onoga u plazmi. Koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini puno su niže nego u plazmi, ali dokazana je djelotvornost protiv infekcija prisutnih u cerebrospinalnoj tekućini.

#### Biotransformacija

Itrakonazol se u jetri opsežno metabolizira na veliki broj metabolita. *In vitro* studije su pokazale da je CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam itrakonazola. Glavni metabolit je hidroksiittrakonazol čije se antimikotičko djelovanje *in vitro* može usporediti s djelovanjem itrakonazola. Najniža koncentracija hidroksiittrakonazola u plazmi je dva puta veća od koncentracije itrakonazola.

#### Eliminacija

Itrakonazol se u obliku inaktivnih metabolita izlučuje oko 35% urinom i oko 54% fecesom unutar tjedan dana od primjene oralne otopine. U nepromijenjenom obliku i kao hidroksiittrakonazol se bubrezima izlučuje manje od 1% intravenske doze lijeka. Na temelju ispitivanja radioaktivno označenim lijekom, fecesom se izlučuje 3-18% doze u nepromijenjenom obliku.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Itrakonazol se većim dijelom metabolizira u jetri. Provedena je farmakokinetička studija primjene jednokratne doze od 100 mg itrakonazola (jedna kapsula od 100 mg) kod 12 bolesnika s cirozom jetre i 6 zdravih pojedinaca. Zabilježeno je statistički značajno smanjenje prosječnog  $C_{max}$  (47%) i dvostruko produljenje poluvremena izlučivanja itrakonazola ( $37 \pm 17$  vs.  $16 \pm 5$  sati) u bolesnika s cirozom jetre u odnosu na zdrave pojedince. Međutim, ukupna izloženost itrakonazolu, procijenjena na temelju AUC, bila je slična u bolesnika s cirozom i zdravih ispitanika.

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u bolesnika s cirozom jetre nakon dugotrajne primjene itrakonazola (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

##### *Oštećenje funkcije 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 ambulantna 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 blago snižena u usporedbi s parametrima u normalnoj populaciji. To ispitivanje 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 terminalnog poluvijeka eliminacije 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) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (definirano u ovom ispitivanju 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 hidroksiittrakonazola (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

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 (saharoza; kukuruzni škrob; voda, pročišćena)  
poloksamer 188  
hipromeloza (E464)

#### Tijelo i kapica kapsule

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 spremnika**

4 i 28 tvrdih kapsula u Al//Al blisteru

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-500433332

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13.09.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.08.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Kolovoz 2019.