

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sporanox 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila Sporanox vsebuje 100 mg itrakonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje največ 176,64 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula, sestavljena iz neprozornega modrega dela in prozornega rožnatega dela, velikosti 0. Vsebuje obložene sladkorne pelete v barvi smetane.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule je indicirano za:

- **ginekološke indikacije:** vulvovaginalne kandidiaze
- **dermatološko/oftalmološke indikacije:** pityriasis versicolor, dermatomikoze (vključno z močno keratiniziranimi predeli kot pri plantarni dermatofitiji stopal in palmarni dermatofitiji rok), glivični keratitis in oralno kandidiazo
- **onihomikoze** povzročene z dermatofiti ali kvasovkami ali obojimi
- **sistemske mikoze:** samo pri naslednjih glivičnih okužbah: sistemska aspergiloza in kandidiaza, kriptokokoza (za zdravljenje bolnikov z oslabljenim imunskim sistemom, ki imajo kriptokokoza, in za zdravljenje vseh bolnikov, ki imajo kriptokokoza osrednjega živčevja, a le v primerih kadar je prva linija zdravljenja ocenjena kot neprimerna ali ni bila učinkovita), histoplazmoza, sporotrihoza (vključno z limfokutano/kutano in ekstrakutano), parakokcidioidomikoza, blastomikoza in kromoblastomikoza (prej kromomikoza).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Da bi zagotovili optimalno absorpcijo, je treba zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule jemati takoj po obroku.

Kapsulo je treba pogoltniti celo.

INDIKACIJA	ODMEREK	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
ginekološka indikacija		
– vulvovaginalna kandidiaza	2 × 200 mg ali 1 × 200 mg	1 dan ali 3 dni
dermatološke/oftalmološke indikacije		
– pityriasis versicolor	2 × 100 mg ali 1 × 200 mg	5 – 7 dni

– dermatomikoze	1 × 100 mg ali 1 × 200 mg	15 dni ali 7 dni
Dermatomikoze na močno keratiziranih predelih kot pri plantarni dermatofitiji stopal in palmarni dermatofitiji rok	2 × 200 mg ali 1 × 100 mg	7 dni ali 30 dni
– oralna kandidiaza	1 × 100 mg	15 dni
Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (nevtropenija, aids, po transplantaciji organa) je lahko biološka uporabnost itraconazola znižana. V tem primeru smemo odmerke podvojiti.		
nohti: zdravnik se bo glede na vaše osebne potrebe odločil za kontinuirano ali ciklično (pulzno) zdravljenje		
– glivični keratitis	2 × 100 mg ali 1 × 200 mg	21 dni Trajanje zdravljenja je treba prilagoditi kliničnemu odgovoru.

- onihomikoze se zdravijo s pulzno terapijo

Pulzno zdravljenje sestoji iz 2 kapsul dvakrat na dan v času enega tedna, ki mu vedno sledi 3-tedenski presledek brez zdravljenja.

Za okužbe nohtov na rokah se priporočata dve pulzni terapiji, za okužbe nohtov na nogah pa tri pulzne terapije.

Klinični odgovor postane jasen, ko noht ponovno zraste po prekinitvi zdravljenja.

mesto okužbe	1.teden	2.teden	3.teden	4.teden	5.teden	6.teden	7.teden	8.teden	9.teden
nohti na nogah, skupaj z nohti na rokah ali brez njih	pulz 1	tedni brez itraconazola			pulz 2	tedni brez itraconazola			pulz 3
samo nohti na rokah	pulz 1	tedni brez itraconazola			pulz 2				

ALI

kontinuirano zdravljenje: dve kapsuli na dan (1 × 200 mg) 3 mesece.

Izločanje itraconazola iz kože in nohtnega tkiva je počasnejše kot iz plazme. Optimalni klinični in mikološki učinek se doseže 2 do 4 tedne po prenehanju zdravljenja kožnih okužb, ter 6 do 9 mesecev po prenehanju zdravljenja okužb nohtov.

INDIKACIJA	ODMEREK	POVPREČNO TRAJANJE ZDRAVLJENJA	PRIPOMBE
aspergiloza	1 × 200 mg	2-5 mesecev	v primeru invazivne ali razširjene okužbe povečajte odmerek na 2 × 200 mg
kandidiaza	1 × 100 – 200 mg	3 tedni – 7 mesecev	
kriptokokoza (razen kriptokoknega meningitisa)	1 × 200 mg	2 meseca – 1 leto	
kriptokokni meningitis (zdravljenje)	2 × 200 mg	2 meseca – 1 leto	
histoplazmoza	1 × 200 mg do 2 × 200 mg	8 mesecev	
parakokcidiodomikoza	1 × 100 mg	6 mesecev	
kromoblastomikoza (prej kromomikoza)	1 × 200 – 400 mg	6 mesecev	
blastomikoza	1 × 100 mg do	6 mesecev	

	2 × 200 mg		
limfokutana in kutana sporotrihoza	1 × 100 – 200 mg (lokalizirane lezije) ali 2 × 200 mg (obsežne lezije)	3 – 6 mesecev	
ekstrakutana sporotrihoza	2 × 200 mg	12 mesecev	

Pediatrična populacija

Klinični podatki o uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri otrocih so omejeni, zato uporaba pri njih ni priporočljiva, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starostniki

Klinični podatki o uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri starostnikih so omejeni, zato uporaba pri njih ni priporočljiva, razen če pričakovana korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro jeter so na voljo omejeni podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro ledvic so na voljo omejeni podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost. (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na itraconazol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasno jemanje zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule s številnimi substrati CYP3A4, kot so spodaj navedeni primeri je kontraindicirano (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Analgetiki; Anestetiki		
alkaloidi ergot (kot so dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergometrin)		
Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami; Antimikotiki za sistemsko zdravljenje		
izavukonazol		
Antihelmintiki; Antiprotozoiki		
halofantrin		
Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje		
astemizol	mizolastin	terfenadin
Zdravila z delovanjem na novotvorbe		
irinotekan	venetoklaks (pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo v začetni fazi zdravljenja in fazi titriranja odmerka venetoklaksa)	
Antitrombotiki		
dabigatran	tikagrelor	
Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z ali brez dasabuvirja)		
Zdravila za bolezni srca in ožilja (Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; Antihipertenzivi; Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; Zaviralci kalcijevih kanalčkov; Zdravila bolezni srca; Diuretiki)		
aliskiren	epplerenon	kinidin

bepiridil	finerenon	ranolazin
dizopiramid	ivabradin	sildenafil (pljučna hipertenzija)
dofetilid	lerkanidipin	
dronedaron	nizoldipin	
Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj, vključno z antidiaroi, Zdravila s protivnetnim/protimikrobnim delovanjem v črevesju; Antiemetiki in zdravila proti slabosti; Zdravila proti zaprtju; Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj		
cisaprid	domperidon	naloksegol
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
voklosporin		
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
lovastatin	lomitapid	simvastatin
Psihoanaleptiki; Psiholeptiki (kot so antipsihotiki, anksiolitiki in hipnotiki)		
lurasidon	pimozid	sertindol
midazolam (peroralni)	kvetiapin	triazolam
Zdravila za bolezni sečil		
avanafil	darifenacin	solifenacin (pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali zmerno do hudo okvaro jeter)
dapoksetin	fesoterodin (pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro levic ali jeter)	varodenafil (pri bolnikih, starejših od 75 let)
Druga zdravila in učinkovine		
kolchicin (pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter)	eliglustat (pri bolnikih, ki so slabi presnavljalci (PM.- poor metabolisers) encima CYP2D6, srednji presnavljalci (IM – intermediate metabolisers) encima CYP2D6 ali močni presnavljalci (EMs – extensive metabolisers), ki jemljejo močne ali zmerne zaviralce encima CYP2D6).	

- Zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule se ne sme dajati bolnikom z znano boleznijo srčnega prekata, npr. s kongestivnim srčnim popuščanjem ali s kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, razen za zdravljenje okužb, ki ogrožajo življenje ali drugih nevarnih okužb (glejte poglavje 4.4).
- Zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule se ne sme uporabljati med nosečnostjo (razen v primerih, ko je ogroženo življenje) (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki jemljejo zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo tudi po končanem zdravljenju do naslednjega menstrualnega cikla.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navzkrižna preobčutljivost

O navzkrižni preobčutljivosti med itraconazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovalnju zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Vpliv na srce

V raziskavi na zdravih prostovoljcih so pri intravensko danem zdravilu Sporanox opazili prehodno asimptomatsko znižanje iztisne frakcije levega prekata, ki je izginilo pred naslednjo infuzijo. Kliničen pomen teh ugotovitev za peroralne oblike ni znan.

Ugotovljeno je bilo, da ima itraconazol negativen inotropni učinek, zdravilo Sporanox pa so povezovali s poročili o kongestivni odpovedi srca. Spontana poročila o srčnem popuščanju so pri celokupnem dnevnem odmerku 400 mg pogostejša kot pri manjših odmerkih. To nakazuje na verjetnost povezave med tveganjem za pojav srčnega popuščanja in večjimi celokupnimi dnevnimi odmerki itraconazola.

Zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule se ne sme uporabljati pri bolnikih s kongestivno boleznijo srca ali kongestivno boleznijo v anamnezi, če korist očitno ne odtehta tveganja. Ta individualna ocena koristi/tveganja naj upošteva tudi dejavnike, kot je resnost indikacije, odmerjanje (celokupni dnevni odmerek), ter dejavnike tveganja za nastanek kongestivne odpovedi srca pri posameznikih. Ti dejavniki tveganja vključujejo bolezen srca, kot so ishemična bolezen srca in bolezen srčnih zaklopk; klinično pomembno pljučno bolezen, kot je kronična obstruktivna bolezen pljuč ter odpoved ledvic in druga edematozna obolenja. Te bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih kongestivne odpovedi srca, jih premišljeno zdraviti ter med zdravljenjem skrbno spremljati ter ugotavljati znake in simptome morebitne kongestivne srčne odpovedi. Če se med zdravljenjem pojavijo tovrstni znaki ali simptomi, je treba zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule ukiniti.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov imajo lahko negativne inotropne učinke, ki se lahko dodajo učinkom itraconazola. Itraconazol lahko tudi zavira presnovo zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Zaradi povečanega tveganja za pojav kongestivnega srčnega popuščanja je potrebna previdnost pri sočasni uporabi itraconazola in zaviralcev kalcijevih kanalčkov (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na jetra

Pri uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule so poročali o zelo redkih primerih hude hepatotoksičnosti, vključno z nekaj primeri akutne odpovedi jeter, ki so se končali s smrtjo. V večini teh primerov je šlo za bolnike z jetrno boleznijo, bolnike, ki so bili zdravljeni za sistemske indikacije, so imeli druge pomembne bolezni in/ali so jemali druga hepatotoksična zdravila. Pri nekaterih bolnikih ni bilo jasnih dejavnikov tveganja za jetrno bolezen. Nekateri primeri so se pojavili v prvem mesecu zdravljenja, nekateri celo v prvem tednu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Sporanox 100 mg trde kapsule, je lahko potrebno spremljanje delovanja jeter. Takšnim bolnikom morate naročiti, naj v primeru znakov ali simptomov, ki kažejo na hepatitis (npr. anoreksija, navzea, bruhanje, utrujenost, trebušne bolečine ali temen urin) nemudoma obiščejo zdravnika. Pri njih morate takoj prekiniti zdravljenje in opraviti preiskave delovanja jeter.

Podatki o uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro jeter so omejeni. Pri predpisovanju zdravila tej populaciji je potrebna previdnost. Bolnike z okvaro jeter, ki jemljejo itraconazol, je treba skrbno spremljati. Pri uvedbi zdravljenja z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4 je treba upoštevati tudi podaljšano razpolovno dobo izločanja itraconazola, ki so jo opazili pri študijah z enkratnim peroralnim odmerkom itraconazola v kapsulah pri bolnikih s cirozo jeter.

Bolniki s povišanimi koncentracijami jetrnih encimov, nenormalnimi vrednostmi jetrnih encimov ali aktivno jetrno boleznijo, ki so izkusili hepatotoksične učinke drugih zdravil, ne smete zdraviti z zdravilom Sporanox 100 mg trde kapsule, razen v primeru resnega ali življenje ogrožujočega stanja, kjer pričakovana korist pretehta tveganja. Pri bolnikih z obstoječimi okvarami jetrne funkcije ali tistimi, ki so že izkusili hepatotoksične učinke drugih zdravil, je priporočljivo spremljanje jetrne funkcije (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšanje kislosti želodčnega soka

Absorpcija itraconazola je motena, kadar je kislost želodčnega soka zmanjšana. Bolnikom z zmanjšano kislostjo želodčnega soka zaradi bolezni (bolniki z aklorhidrijo, npr. nekateri bolniki z AIDSom) ali zaradi sočasnih zdravil (bolniki, ki jemljejo zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, npr. H₂-antagonisti, zaviralci protonske črpalke) priporočamo zaužitje zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule z gazirano pijačo. Priporočljivo je spremljanje protiglivničnega delovanja in prilagoditev odmerka itraconazola, če je potrebno (glejte poglavje 4.5). Če bolniki prejemajo zdravila, ki nevtralizirajo kislost želodčnega soka (npr. aluminijev hidroksid), naj jih jemljejo vsaj dve uri po zaužitju zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule.

Pediatrična populacija

Klinični podatki o uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri pediatričnih bolnikih so omejeni. Uporaba zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Starostniki

Ker so na voljo samo omejeni klinični podatki o uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri starejših bolnikih, zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule ni priporočljivo uporabljati pri teh bolnikih, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

O uporabi peroralnega itraconazola pri bolnikih z okvaro ledvic so na voljo omejeni podatki. Kadar se to zdravilo daje bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Po peroralni uporabi itraconazola pri bolnikih z okvaro ledvic je njegova biološka uporabnost lahko manjša. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Izguba sluha

Pri bolnikih, ki so prejeli itraconazol so poročali o prehodni ali trajni izgubi sluha. V več poročilih je bila vključena sočasna uporaba s kinidinom, ki je kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Izguba sluha se ponavlja po prenehanju terapije popravi, vendar lahko pri nekaterih bolnikih traja dlje časa.

Bolniki z zmanjšanim imunskim odzivom

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom (bolniki z nevtropenijo, AIDSom ali po presaditvi organov) se biološka uporabnost zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule lahko zmanjša, zato je treba pri teh bolnikih odmerke prilagajati na osnovi kliničnega odgovora.

Bolniki z življenje ogrožujočimi, sistemskimi glivičnimi okužbami

Za začetek zdravljenja življenje ogrožujočih, sistemskih glivičnih okužb uporaba zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule ni priporočljiva zaradi njihovih farmakokinetičnih lastnosti (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z AIDS

Pri bolnikih z AIDSom, ki so bili zdravljeni zaradi sistemskih glivičnih okužb kot so sporotrihoza, blastomikoza, histoplazmoza ali kriptokokoza (meningealna ali ne) in pri katerih obstaja tveganje za ponovitev okužbe, mora zdravnik oceniti potrebo po vzdrževalnem zdravljenju.

Nevropatija

Če se pojavi nevropatija, ki bi bila lahko posledica jemanja zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule, je treba zdravljenje prekiniti.

Navzkrižna odpornost

Kadar sumimo, da je pri sistemski kandidozi prišlo do okužbe s sevi *Candida spp.*, ki so odporni na flukonazol, ne smemo predvidevati, da so občutljivi na itraconazol. Pred začetkom zdravljenja z itraconazolom je potrebno preizkusiti njihovo občutljivost.

Verjetnost interakcij

Zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule lahko povzroči klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili

Učinkovine, katerih sočasna uporaba z itraconazolom je kontraindicirana, ni priporočljiva ali pa je pri sočasni uporabi potrebna previdnost, so navedene v poglavjih 4.3 Kontraindikacije in 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.

Pomožne snovi To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Itrakonazol se presnavlja pretežno preko encima CYP3A4. Na farmakokinetiko itrakonazola lahko vplivajo tudi druge učinkovine, ki si ali delijo pot presnove ali spreminjajo delovanje CYP3A4. Itrakonazol je močan zaviralec CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer resistance Protein).

Itrakonazol lahko spremeni farmakokinetiko drugih učinkovin s katerimi si deli presnovne poti ali proteinske transportne poti.

Primeri učinkovin, ki lahko vplivajo na plazemske koncentracije itrakonazola so podani in razvrščeni po skupinah zdravil v Preglednici 1 spodaj. Primeri učinkovin, na katerih plazemske koncentracije lahko vpliva itrakonazol, pa so navedeni v Preglednici 2 spodaj. Zaradi številnih interakcij niso vključene možne spremembe v varnosti ali učinkovitosti sočasno uporabljenih učinkovin. Seznam primerov medsebojno delujočih učinkovin v spodnjih preglednicah ni popoln, zato je treba za informacije o načinu presnove, interakcijskih poteh, možnih tveganjih in posebnih ukrepih, ki jih je treba sprejeti v zvezi s sočasno uporabo, preveriti informacije o zdravilih, ki se uporabljajo skupaj z itrakonazolom.

Interakcije v preglednicah so opredeljene kot sočasna uporaba je kontraindicirana, sočasna uporaba ni priporočljiva ali pri sočasni uporabi z itrakonazolom je potrebna previdnost, pri čemer je treba upoštevati obseg zvečanja koncentracije in varnostni profil sočasno uporabljene učinkovine (za dodatne informacije glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4). Interakcijski potencial navedenih učinkovin so ocenili na osnovi farmakokinetičnih študij z itrakonazolom pri ljudeh in/ali farmakokinetičnih študij z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 pri ljudeh (npr. ketokonazolom) in/ali podatkov *in vitro*:

- ‘Sočasna uporaba je kontraindicirana’: Ta učinkovina se pod nobenim pogojem ne sme uporabljati sočasno z itrakonazolom in še najmanj dva tedna po zaključku zdravljenja z itrakonazolom.
- ‘Sočasna uporaba ni priporočljiva’: Sočasni uporabi učinkovine se je treba izogibati med zdravljenjem in vsaj dva tedna po zaključku zdravljenja z itrakonazolom, razen če koristi zdravljenja pretehtajo zvečano tveganje za neželene učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo klinično spremljanje glede znakov ali simptomov zvečanja ali podaljšanja učinkov ali neželenih učinkov sočasno uporabljenih učinkovin ter zmanjšanje njihovega odmerjanja ali prenehanje zdravljenja, če je to potrebno. Kadar je primerno, je priporočljivo izmeriti plazemske koncentracije sočasno uporabljene učinkovine.
- ‘Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost’: Pri sočasni uporabi z itrakonazolom je priporočljivo skrbno spremljanje. Po sočasnem odmerjanju je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika glede znakov ali simptomov zvečanja ali podaljšanja učinkov ali neželenih učinkov sočasno uporabljene učinkovine, njen odmerek pa zmanjšati, če je potrebno. Kadar je primerno, je priporočljivo izmeriti plazemske koncentracije sočasno uporabljene učinkovine.

Medsebojno delovanje učinkovin, naštetih v preglednicah je bilo opisanih v študijah s priporočenimi odmerki itrakonazola. Vendar je lahko obseg medsebojnega delovanja odvisen od odmerka itrakonazola. Do močnejšega medsebojnega delovanja lahko pride pri uporabi velikih odmerkov ali krajšem intervalu odmerjanja. Pri ekstrapolaciji ugotovitev z drugimi načini odmerjanja ali drugimi učinkovinami je potrebna previdnost.

Po prekinitvi zdravljenja se plazemske koncentracije itrakonazola zmanjšajo skoraj na nemerljive vrednosti v 7 do 14 dneh, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja. Pri bolnikih s cirozo jeter ali pri preiskovancih, ki so prejeli zaviralce CYP3A4, je lahko zmanjšanje plazemskih koncentracij še bolj postopno. To je še posebej pomembno pri uvedbi zdravljenja z učinkovinami, na katere metabolizem vpliva itrakonazol (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Primeri učinkovin, ki lahko vplivajo na plazemske koncentracije itrakonazola, razvrščene po skupinah zdravil

Primeri učinkovin (enkratni peroralni odmerki, razen, če ni drugače napisano) po skupinah zdravil	Pričakovan/možen učinek na koncentracije itrakonazola (↑ = zvečanje; ↔ = stanje brez sprememb; ↓ = zmanjšanje)	Klinični komentar (za dodatne informacije glejte zgoraj in poglavji 4.3 in 4.4)
Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami		
izoniazid	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da izoniazid zmanjša koncentracije itrakonazola.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
rifampicin peroralno 600 mg enkrat na dan	itrakonazol AUC ↓	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
rifabutin peroralno 300 mg enkrat na dan	itrakonazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
ciprofloksacin peroralno 500 mg dvakrat na dan	itrakonazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
eritromicin 1 g	itrakonazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
klaritromicin peroralno 500 mg dvakrat na dan	itrakonazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Antiepileptiki		
karbamazepin, fenobarbital	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno, da ti dve učinkovini zmanjšata koncentracije itrakonazola.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
fenitoin peroralno 300 mg enkrat na dan	itrakonazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % hidroksiitrakonazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
Zdravila z delovanjem na novotvorbe		
idelalizib	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da idelalizib zveča koncentracije itrakonazola.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z ali brez dasabuvirja)	Čeprav ni neposredno raziskano, je pričakovano, da te učinkovine zvečajo koncentracije itrakonazola.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
efavirenz 600 mg	itrakonazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; hidroksiitrakonazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
nevirapin peroralno 200 mg enkrat na dan	itrakonazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
kobicistat, darunavir (okrepljen), elvitegravir (okrepljen z ritonavirjem), fosamprenavir (okrepljen z ritonavirjem), ritonavir, sakvinavir (okrepljen z ritonavirjem)	Čeprav ni neposredno, se pričakuje, da te učinkovine zvečajo koncentracije itrakonazole.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
indinavir peroralno 800 mg trikrat na dan	↑ koncentracije intrakonazola	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zaviralci kalcijevih kanalčkov		
diltiazem	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno, da diltiazem zveča koncentracije itrakonazola.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za kislinisko pogojene bolezni		

antacidi (aluminijev, kalcijev, magnezijev ali natrijev bikarbonat), antagonisti histaminskih receptorjev H ₂ (kot sta cimetidin, ranitidin), zaviralci protonske črpalke (kot so lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	itakonazol C _{max} ↓, AUC ↓	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za bolezni dihal: Druga zdravila za bolezni dihal		
lumakaftor/ivakaftor peroralno 200/250 mg dvakrat na dan	↓ koncentracije itakonazola	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
Drugo		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da šentjanževka zmanjša koncentracije itakonazola.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Preglednica 2 Primeri učinkovin, na katerih plazemske koncentracije lahko vpliva itakonazol, razvrščene po skupinah zdravil

Primeri učinkovin (enkratni peroralni odmerki, razen, če ni drugače napisano) po skupinah zdravil	Pričakovan/možen učinek na koncentracije (↑ = zvečanje; ↔ = stanje brez sprememb; ↓ = zmanjšanje)	Klinični komentar (za dodatne informacije glejte zgoraj in poglavji 4.3 in 4.4)
Analgetiki; Anestetiki		
alkaloidi ergot (kot so dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergometrin)	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
eletriptan, fentanil	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
alfentanil, buprenorfin (intravensko in sublingvalno), kanabinoidi, metadon, sufentanil	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
oksikodon peroralno 10 mg,	oksikodon peroralno: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
oksikodon intravensko 0,1 mg/kg	oksikodon intravensko: AUC ↑ 51 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami; Antimikotiki za sistemsko zdravljenje		
izavukonazol	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije izavukonazola.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
bedakilin	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije bedakilina.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
rifabutin peroralno 300 mg enkrat na dan	↑ koncentracije rifabutina (obseg ni znan)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
klaritromicin peroralno 500 mg dvakrat na dan	↑ koncentracije klaritromicina	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
delamanid	Čprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije delamanida.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Antiepileptiki		
karbamazepin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije karbamazepina.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom		
meloksikam 15 mg	meloksikam C_{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Antihelmintiki; Antiprotozoiki		
halofantrin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije halofantrina.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
kinin 300 mg	kinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje		
astemizol, mizolastin, terfenadin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
ebastin 20 mg	ebastin C_{max} ↑ 2,5-krat, AUC ↑ 6,2-krat karabastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
bilastin, rupatadin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila z delovanjem na novotvorbe		
irinotekan	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije irinotekana in njegovega aktivnega presnovka.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
venetoklaks	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno, da itakonazol zveča koncentracije venetoklaksa.	Kontraindicirano pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo v začetni fazi zdravljenja in fazi titriranja odmerka venetoklaksa. Sicer sočasna uporaba ni priporočljiva, razen če koristi odtehtajo tveganja. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.
aksitinib, bosutinib, kabazitaksel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaksel, everolimus, glazdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabektedin, trastuzumab emtanzin, vinka alkaloidi (kot sta vinflunin, vinorelbin)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itakonazol zveča koncentracije teh učinkovin, razen koncentracij kabazitaksela in regorafeniba. Niso opazili statistično pomembne spremembe izpostavljenosti kabazitakselu, opazili pa so veliko variabilnost rezultatov. Pričakuje se, da se bo AUC regorafeniba zmanjšala (z oceno aktivne oblike).	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
kobimetinib 10 mg	kobimetinib C_{max} ↑ 3,2-krat, AUC ↑ 6,7-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
entrektinib	entrektinib C_{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.

olaparib 100 mg	olaparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
talazoparib	talazoparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
alitretinoin (peroralni), bortezomib, brentuksimab vedotin, erlotinib, idelalizib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruksolitinib, sonidegib, tretinoin (peroralni)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
busulfan 1 mg/kg na vsakih 6 ur	busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
gefitinib 250 mg	gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
pemigatinib	pemigatinib C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Antitrombotiki		
dabigatran, tikagrelor	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
apiksaban, edoksaban, rivaroksaban, vorapaksar	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
cilostazol, kumarini (kot je varfarin)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z ali brez dasabuvirja)	Itrakonazol lahko zveča koncentracije paritaprevirja	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
elbasvir/grazoprevir, tenofovirafenamid fumarat (TAF), dizoproksiltenofovirat fumarat (TDF)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
kobicistat, elvitegravir (okrepljen z ritonavirjem), glekaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sakvinavir	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
indinavir peroralno 800 mg vsakih 8 ur	indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za bolezni srca in ožilja (Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; Antihipertenzivi; Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; Zaviralci kalcijevih kanalčkov; Zdravila bolezni srca; Diuretiki)		
bepiridil, dizopiramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkanidipin, nizoldipin, ranolazin, sildenafil (pljučna hipertenzija)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
aliskiren 150 mg	aliskiren C_{max} ↑ 5,8-krat, AUC ↑ 6,5-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

kinidin 100 mg	kinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
felodipin 5 mg	felodipin C_{max} ↑ 7,8-krat, AUC ↑ 6,3-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
riociguat, tadalafil (pljučna hipertenzija)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
bosentan, diltiazem, guanfacin, drugi dihidropiridini (kot so amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
digoksin 0,5 mg	digoksin C_{max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
nadolol 30 mg	nadolol C_{max} ↑ 4,7-krat, AUC ↑ 2,2-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Kortokosteroidi za sistemsko zdravljenje; Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni		
ciklesonid, salmeterol	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije salmeterola in aktivnega presnovka ciklesonida.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
budezonid za inhaliranje 1 mg SD	budezonid INH C_{max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-krat; ↑ koncentracije budezonida (druge farmacevtske oblike)	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
deksametazon intravensko 5 mg deksametazon peroralno 4,5 mg	deksametazon intravensko: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-krat deksametazon peroralno: C_{max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
flutikazon zainhaliranje 1 mg dvakrat na dan	↑ koncentracije flutikazona za inhaliranje	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
metilprednizolon 16 mg	metilprednizolon peroralno C_{max} ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-krat metilprednizolon intravensko AUC ↑ 2,6-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
flutikazon nazalno	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije nazalno danega flutikazona.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za zdravljenje diabetesa		
repaglinid 0,25 mg	repaglinid C_{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
saksagliptin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije saksagliptina.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj, vključno z antidiaroi, Zdravila s protivnetnim/protimikrobnim delovanjem v črevesju; Antiemetiki in zdravila proti slabosti; Zdravila proti zaprtju; Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj		
cisaprid, naloksefol	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
domperidon 20 mg	domperidon C_{max} ↑ 2,7-krat, AUC ↑ 3,2-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
aprepitant, loperamide, netupitant	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		

voklosporin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije voklosporina.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
sirolimus (rapamicin)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije sirolimusa.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
ciklosporin, takrolimus	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
takrolimus intravensko 0,03 mg/kg enkrat na dan	↑ koncentracij intravenskega takrolimusa	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
lomitapid	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije lomitapida.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
lovastatin 40 mg	lovastatin C_{max} ↑ 14,5->20-krat, AUC ↑ >14,8 - >20-krat lovastatinska kislina C_{max} ↑ 11,5-13-krat, AUC ↑ 15,4-20-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
simvastatin 40 mg	simvastatinska kislina C_{max} ↑ 17-krat, AUC ↑ 19-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
atorvastatin	atorvastatinska kislina: C_{max} ↔ do ↑2,5-krat, AUC ↑ 40 % do 3-krat	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
Psihoanaleptiki; Psiholeptiki (kot so antipsihotiki, anksiolitiki in hipnotiki)		
lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
midazolam (peroralni) 7,5 mg	midazolam (peroralni) C_{max} ↑ 2,5 do 3,4-krat, AUC ↑ 6,6 do 10,8-krat	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
triazolam 0,25 mg	triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
alprazolam 0,8 mg	alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
aripiprazol 3 mg	aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
brotizolam 0,5 mg	brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
buspiron 10 mg	buspiron C_{max} ↑ 13,4-krat, AUC ↑ 19,2-krat	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
midazolam (intravenski) 7,5 mg	↑ koncentracij midazolama (intravenski) 7,5 mg; Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije midazolama po oromukozni aplikaciji.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
risperidon 2-8 mg/dan	↑ koncentracij risperidona in aktivnega presnovka.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
zopiklon 7,5 mg	zopiklon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
kariprazin, galantamin, haloperidol, reboksetin, venlafaksin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itraconazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za bolezni dihal: Druga zdravila za bolezni dihal		
lumakaftor/ivakaftor peroralno 200/250 mg dvakrat na dan	ivackftor C_{max} ↑ 3,6-krat, AUC ↑ 4,3-krat lumakaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Sočasna uporaba ni priporočljiva.

ivakaftor	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije ivakaftorja.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; Druga ginekološka zdravila		
kabergolin, dienogest, ulipristal	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Zdravila za bolezni sečil		
avanafil, dapoksetin, darifenacin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
fesoterodin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije aktivnega presnovka, 5-hidroksimetil tolterodina.	Zmerna ali huda okvara ledvic ali jeter: kontraindicirano. blaga okvara ledvic ali jeter: sočasni uporabi se je treba izogibati. Normalna okvara ledvic ali jeter: pri uporabi je potrebna previdnost. Največji odmerek fesoterodina je 4 mg.
solifenacin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije solifenacina.	Huda okvara ledvic: kontraindicirano. Zmerna ali huda okvara jeter: kontraindicirano. Pri vseh ostalih bolnikih je pri uporabi potrebna previdnost. Največji odmerek solifenacina je 5 mg.
varidenafil	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije vardenafila.	Kontraindicirano pri bolnikih, starejših od 75 let; sicer uporaba ni priporočljiva.
alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektilna disfunkcija in benigna hiperplazija prostate), tamsulozin, tolterodin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektilna disfunkcija)	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije teh učinkovin.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
oksibutinin 5 mg	oksibutinin C_{max} ↑ 2-krat, AUC ↑ 2-krat N-desetiloksibutinin C_{max} ↔, AUC ↔ Po transdermalni aplikaciji: Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije oksibutinina po transdermalni aplikaciji.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
Druga zdravila in učinkovine		
kolhicin	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno da itrakonazol zveča koncentracije kolhicina.	Kontraindicirano pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Pri drugih bolnikih uporaba ni priporočljiva.

eliglustat	Čeprav ni neposredno raziskano, se pričakuje, da itrakonazol zveča koncentracije eliglustata.	Kontraindicirano pri bolnikih, ki so slabi presnavljalci (PM – poor metabolisers) encima CYP2D6. Kontraindicirano pri bolnikih, ki so srednji presnavljalci (IMs – intermediate metabolisers) encima CYP2D6 ali močni presnavljalci (EMs – extensive metabolisers), ki jemljejo močne ali zmerne zaviralce encima CYP2D6). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so IM in EM encima CYP2D6. Pri EM-jih encima CYP2D6 z blago okvaro jeter, je treba razmisliti o odmerku eliglustata 84 mg/dan.
cinakalcet	Čeprav ni neposredno raziskano, je verjetno, da itrakonazol zveča koncentracije cinakalceta.	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in morebitna korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje za plod (glejte poglavje 4.3).

Študije na živalih z itrakonazolom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule pri nosečnicah ni veliko. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih kongenitalnih anomalij. Ti primeri vključujejo malformacije skeleta, urogenitalnega trakta, srčnožilne, oftalmološke in tudi kromosomske in multiple malformacije. Vzročna povezava z zdravilom Sporanox 100 mg trde kapsule ni bila dokazana.

Epidemiološki podatki o izpostavljenosti zdravilu Sporanox 100 mg trde kapsule med prvim trimesečjem nosečnosti – predvsem pri bolnicah, ki so zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule jemale kratkoročno, za zdravljenje vulvovaginalne kandidoze – niso pokazali povečanega tveganja za malformacije v primerjavi s kontrolno skupino, ki ni bila izpostavljena nobenemu teratogenu.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi, ki jemljejo zdravilo Sporanox 100 mg trde kapsule morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Z učinkovito kontracepcijo morajo nadaljevati do naslednjega menstrualnega cikla, ki sledi prenehanju jemanja zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule.

Dojenje

V materino mleko se izločijo le zelo majhne količine itrakonazola. Pri ženskah, ki dojijo, je treba torej pretehtati morebitne prednosti zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule v primerjavi z možnim tveganjem. Če obstaja dvom, naj bolnica ne doji.

Plodnost

Vpliv zdravila na plodnost pri ljudeh ni znan. Za predklinične podatke o vplivu itrakonazola na plodnost pri živalih glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji in upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko v določenih primerih pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, motnje vida, in izguba sluha (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pri zdravljenju z zdravilom Sporanox 100 mg trde kapsule v kliničnih preskušanjih in/ali v spontaninih poročanjih so najpogostejše poročali o glavobolu, abdominalni bolečini in navzei. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili hude alergijske reakcije, kongestivno srčno popuščanje/kongestivna srčna odpoved, pljučni edem, pankreatitis, huda hepatotoksičnost (vključno s posameznimi primeri smrtne akutne odpovedi jeter) in hude kožne reakcije. Za ostale neželene učinke in njihovo pogostnost glejte *Tabelarni prikaz neželenih učinkov*. Za dodatne informacije o drugih resnih neželenih učinkih glejte poglavje 4.4.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v spodnji tabeli izvirajo iz odprtih in dvojno slepih kliničnih preskušanj z zdravilom Sporanox 100 mg trde kapsule in iz spontaninih poročanj, v katerih je sodelovalo 8.499 bolnikov, zdravljenih zaradi dermatomikoz ali onihomikoz.

Neželeni učinki so navedeni v spodnji tabeli po organskih sistemih. Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Neželeni učinki	
Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	sinusitis, okužba zgornjih dihal, rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	levkopenija
Bolezni imunskega sistema	
občasni	preobčutljivost*
redki	serumska bolezen, angionevrotični edem, anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
neznana	psevdoaldosteronizem
Presnovne in prehranske motnje	
redki	hipertrigliceridemija
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
redki	parestezija, hipestezija, disgevzija
Očesne bolezni	
redki	motnje vida (vključno z dvojnimi in zamegljenim vidom),
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
redki	prehodna ali trajna izguba sluha*, tinitus
Srčne bolezni	
redki	kongestivna srčna odpoved*, bradikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki	dispneja
Bolezni prebavil	
pogosti	abdominalna bolečina, navzea
občasni	diareja, bruhanje, konstipacija, dispepsija, napenjanje
redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	okvarjeno delovanje jeter
redki	huda hepatotoksičnost (vključno s posameznimi smrtnimi primeri akutne odpovedi jeter)*, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
občasni	urtikarija, izpuščaj, pruritus
redki	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana ekzantematозна pustuloza, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, levkocitoklastični vaskulitis, alopecija, fotosenzitivnost
Bolezni sečil	
redki	polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	motnje menstrualnega cikla
redki	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
redki	edem
Preiskave	
redki	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi

* Glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj so navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo itraconazola, ki so jih poročali v kliničnih preskušanjih s SporanoX peroralno raztopino in SporanoX i.v., z izjemo neželenega učinka "vnetje na mestu injiciranja", ki je specifičen le za način aplikacije z injekcijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: granulocitopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema: anafilaktoidna reakcija

Presnovne in prehranske motnje: hiperglikemija, hiperkaliemija, hipokaliemija, hipomagneziemija

Psihiatrične motnje: zmedenost

Bolezni živčevja: periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4), omotica, somnolenca, tremor

Srčne bolezni: srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, tahikardija

Žilne bolezni: hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: pljučni edem, disfonija, kašelj

Bolezni prebavil: bolezni prebavil

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: odpoved jeter (glejte poglavje 4.4), hepatitis, zlatenica

Bolezni kože in podkožja: eritematozni izpuščaj, hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: mialgija, artralgiya

Bolezni sečil: okvara ledvic, inkontinenca urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: generaliziran edem, edem obraza, bolečina v prsih, zvišana telesna temperatura, bolečina, utrujenost, mrzlica

Preiskave: povišana koncentracija alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfateze v krvi, laktat dehidrogenaze v krvi, uree v krvi, gama-glutamil transferaze, jetrnih encimov, nenormalni rezultati analize urina.

Pediatrična populacija

Varnost uporabe zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule so ocenili pri 165 pediatričnih bolnikih, starih 1 do 17 let, ki so bili vključeni v 14 kliničnih preskušanj (4 dvojno slepa, s placebom nadzorovana preskušanja, 9 odprtih preskušanj in 1 odprto preskušanje, ki mu je sledila dvojno slepa faza). Ti bolniki so za zdravljenje glivičnih okužb prejeli vsaj en odmerek zdravila Sporanox 100 mg trde kapsule.

Na osnovi analize združenih varnostnih podatkov teh kliničnih preskušanj so bili najpogostejše poročani neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih glavobol (3%), bruhanje (3%), abdominalna bolečina (2,4%), diareja (2,4%), nenormalna jetrna funkcija (1,2%), hipotenzija (1,2%), navzea (1,2%) in urtikarija (1,2%). Na splošno je narava neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih podobna opaženi pri odraslih preiskovancih, pogostnost pa je večja pri pediatričnih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O prevelikem odmerjanju ni podatkov.

Zdravljenje

Po zaužitju prevelikih odmerkov priporočamo splošne ukrepe. V prvi uri po zaužitju je priporočljivo izpiranje želodca, če je mogoče.

Itrakonazola ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Specifičnega antidota ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola in tetrazola, oznaka ATC: J02AC02

Itrakonazol, derivat triazola, ima širok spekter delovanja.

In vitro raziskave so pokazale, da itakonazol zavira sintezo ergosterola v celični membrani gliv. Ker je ergosterol življenjsko pomembna sestavina teh celičnih membran, povzroči zaviranje sinteze ergosterola protiglivični učinek.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti za itraconazol so bile določene v dokumentu z mejnimi vrednostmi za antimikotike Evropske komisije za testiranje bakterijske občutljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints for antifungal agents) verzija 10.0, ki je veljaven od 4. 2. 2020.

Vrste <i>Candida</i> in <i>Aspergillus</i>	Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (občutljiv, susceptible)	> R (odporen, resistant)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov, da bi določili klinične mejne vrednosti za vrste *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³ in *Cryptococcus neoformans* ter mejne vrednosti za rod *Candida* ne glede na vrsto.

Zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov, da bi določili klinične mejne vrednosti za vrsto *Aspergillus niger*^{4,5} in mejne vrednosti za *Aspergillus spp.* ne glede na vrsto⁵.

¹ Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi glivične okužbe, je priporočeno spremljanje najnižjih koncentracij azola pred prejemom naslednjega odmerka.

² Za področje tehnične negotovosti (area of technical uncertainty, ATU) velja oznaka 2. Označite s kategorijo R in dodajte naslednjo opombo: "V nekaterih kliničnih primerih (pri neinvazivnih oblikah okužb) je itraconazol mogoče uporabiti, če je zagotovljena zadostna izpostavljenost".

³ Epidemiološke mejne vrednosti (epidemiological cut-off values, ECOFFs) za te vrste so načeloma višje kot za *C. albicans*.

⁴ Epidemiološke mejne vrednosti (epidemiological cut-off values, ECOFFs) za te vrste so načeloma za eno dvakratno razredčitev višje kot za *A. fumigatus*.

⁵ Vrednosti MIK za izolate *A. niger* in *A. versicolor* so načeloma višje kot za *A. fumigatus*.

Ni znano, ali se to odraža kot slabši klinični odziv.

Za itraconazol po metodah CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd edition, 2020) niso določili interpretativnih mejnih vrednosti za *Candida spp.* in nitaste glive.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da itraconazol inhibira rast širokega spektra gliv, ki so patogene za ljudi v koncentracijah, navadno ≤ 1 µg/ml. To vključuje dermatofite (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); kvasovke (*Candida spp.*, vključno z *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* in *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; vključno s *H. Capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Talaromyces* (prej *Penicillium*) *marneffeii* ter številne druge kvasovke in glive.

Candida krusei, *Candida glabrata* in *Candida tropicalis* so običajno najmanj dovzetne v družini *Candida* (rezistenca je največja pri *C. glabrata* in bistveno manjša pri *C. krusei* in *C. tropicalis*), z nekaterimi sevi, ki v razmerah *in vitro* jasno kažejo rezistenco na itraconazol.

Glavne skupine gliv, ki jih itraconazol ne inhibira so zigomicete (na primer *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* in *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* in *Scopulariopsis spp.*

Rezistenca na azole se razvija počasi in je ponavadi posledica številnih genskih mutacij. Opisani so bili naslednji mehanizmi:

- povečana ekspresija gena ERG11, ki nosi zapis za tarčni encim 14 α -demetilazo,
- točkovna mutacija v genu ERG11, ki vodi v zmanjšanje afinitete 14 α -demetilaze do itraconazola,
- povečano izražanje prenašalca zdravila, kar vodi v povečano izločanje itraconazola iz celic gliv,
- pri *Candida sp.* so opazili pojav navzkrižne rezistence na skupino azolnih antimikotikov, kljub temu rezistenca na enega predstavnika skupine ne pomeni nujno rezistence na ostale azole. Poročali so o sevih *Aspergillus fumigatus*, ki so rezistentni na itraconazol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glavne farmakokinetične lastnosti

Maksimalna plazemska koncentracija itraconazola se doseže po 2 do 5 urah po peroralnem dajanju. Zaradi nelinearne farmakokinetike se itraconazol akumulira v plazmi po večkratnem odmerjanju. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se običajno dosežejo po 15 dneh s C_{max} 0,5 μ g/ml, 1,1 μ g/ml in 2,0 μ g/ml (pri jemanju 100 mg/dan, 200 mg/dan ali 200 mg dvakrat dnevno). Terminalni razpolovni čas itraconazola po enkratnem odmerku je od 16 do 28 ur in se po večkratnem odmerjanju poveča na 34 do 42 ur. Po prekinitvi zdravljenja padejo plazemske koncentracije skoraj pod meje zaznavnosti po 7 do 14 dneh, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja. Povprečni celokupni plazemski očistek itraconazola v plazmi po intravenskem dajanju je 278 ml/min. Očistek itraconazola se zaradi saturabilnega metabolizma jeter z večjimi odmerki zmanjšuje.

Absorpcija

Itraconazol se po peroralni odmerjanju hitro absorbira. Maksimalna plazemska koncentracija nespremenjene učinkovine se doseže po 2 do 5 urah po zaužitju kapsule. Absolutna peroralna biološka uporabnost itraconazola je približno 55 %. Največjo biološko uporabnost dosežemo, če vzamemo kapsule takoj po obroku.

Pri bolnikih z zmanjšano kislostjo želodčnega soka, kot so bolniki, ki jemljejo zdravila za zmanjševanje izločanja želodčne kisline (npr. antagonisti H_2 receptorjev, zaviralci protonske črpalke) ali pri bolnikih z aklorhidrijo kot posledico določenih bolezni (glejte poglavji 4.4 in 4.5) je absorpcija itraconazola iz kapsul zmanjšana. Absorpcija itraconazola na tešče pri teh bolnikih se poveča, če Sporanox 100mg trde kapsule vzamejo s kislom pijačo (npr. s kokakolo).

Porazdelitev

Itraconazol je v plazmi večinoma vezan na plazemske proteine (99,8 %). Največ se ga veže na albumine (99,6 % hidroksi metabolita). Ima tudi izrazito afiniteto do lipidov. Le 0,2 % itraconazola v plazmi je prostega. Volumen distribucije itraconazola je zelo velik (> 700 l), kar kaže na obsežno distribucijo v tkivih. Koncentracije v pljučih, ledvicah, jetrih, kosteh, želodcu, vranici in mišicah so bile dva do trikrat višje od ustrezne plazemske koncentracije, koncentracija v keratinskih tkivih, posebno v koži pa do 4-krat višja kot v plazmi. Koncentracije v cerebrospinalni tekočini so precej nižje kot v plazmi, vendar je bila učinkovitost dokazana proti prisotnim okužbam v cerebrospinalni tekočini.

Biotransformacija

Itraconazol se obsežno presnovi v veliko presnovkov predvsem v jetrih. Glavni metabolit je hidroksi itraconazol z *in vitro* protiglivičnim delovanjem, ki je primerljivo z delovanjem itraconazola. Plazemske koncentracije hidroksi metabolita so približno dvakrat višje od koncentracij itraconazola. *In vitro* raziskave kažejo, da je encim CYP3A4 glavni v metabolizmu itraconazola.

Izločanje

Itraconazol se v približno 35 % izloča kot neaktivni metabolit z urinom skozi en teden in v približno 54 % z blatom. Itraconazol in njegovega aktivnega presnovka hidroksi itraconazola se po intravenskem odmerku skozi ledvice izloči manj kot 1 %. Na osnovi peroralnega radioaktivno označenega odmerka se z blatom izloči med 3-18 % odmerka nespremenjene učinkovine.

Ker je redistribucija itrakonazola iz keratinskih tkiv zanemarljiva, je eliminacija iz teh tkiv povezana z regeneracijo epidermisa. V nasprotju s plazmo, se koncentracija v koži vzdržuje še 2 do 4 tedne po prenehanju štiritedenskega zdravljenja, v nohtih pa – kjer se itrakonazol pojavi že po enem tednu zdravljenja – še vsaj 6 mesecev po končanem trimesečnem zdravljenju.

Posebne populacije

Okvara jeter

Itrakonazol se presnavlja pretežno v jetrih. V farmakokinetični študiji so 6 zdravim prostovoljcem in 12 bolnikom z jetrno cirozo dali enkratni 100 mg odmerki itrakonazola v kapsulah. Pri bolnikih s cirozo so v primerjavi z zdravimi prostovoljci opazili statistično pomembno zmanjšanje povprečne vrednosti C_{max} (za 47 %) in za dvakratno povečanje povprečnega razpolovnega časa itrakonazola (37 ± 17 ur proti 16 ± 5 ur). Celokupna izpostavljenost itrakonazolu, merjena z AUC, je bila podobna v obeh skupinah bolnikov. Podatkov o dolgotrajni uporabi itrakonazola pri ciroznih bolnikih ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Podatki o peroralni uporabi itrakonazola pri bolnikih z okvaro ledvic so omejeni. Pri treh skupinah bolnikov z okvaro ledvic (uremija: $n=7$, hemodializa: $n=7$, kontinuirana ambulantna peritonealna dializa: $n=5$) je bila opravljena farmakokinetična študija z enkratnim 200 mg odmerkom itrakonazola (4 kapsule po 50 mg). Pri bolnikih z uremijo in povprečnim očistkom kreatinina $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ je bila izpostavljenost merjena z AUC nekoliko zmanjšana v primerjavi z zdravo populacijo. Študija ni dokazala nobenega pomembnega učinka hemodialize ali kontinuirane ambulantne peritonealne dialize na farmakokinetiko itrakonazola (T_{max} , C_{max} , in AUC_{0-8h}). Plazemske koncentracije so v primerjavi s časom pokazale široko variabilnost med preiskovanci v vseh treh skupinah.

Pri bolnikih z blago (v študiji določen očistek kreatinina (CrCl) 50-70 ml/min), zmerno (v študiji določen CrCl 20-49 ml/min) in hudo okvaro ledvic (v študiji določen CrCl < 20 ml/min) je bil povprečni končni razpolovni čas itrakonazola po enkratnem intravenskem odmerku podoben razpolovnemu času pri zdravih prostovoljcih (razpon povprečij 42-49 ur proti 48 ur pri bolnikih z okvaro ledvic in zdravimi prostovoljci). Celokupna izpostavljenost itrakonazolu, merjena z AUC, je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic zmanjšana za približno 30 % oziroma 40 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci z normalnim delovanjem ledvic.

Za dolgotrajno uporabo itrakonazola pri bolnikih z okvaro ledvic ni podatkov. Dializa ne vpliva na razpolovni čas ali očistek itrakonazola ali hidroksi itrakonazola (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrska populacija

Farmakokinetični podatki o uporabi itrakonazola pri pediatričnih bolnikih so omejeni. Klinične farmakokinetične študije pri otrocih in mladostnikih, starih od 5 mesecev do 17 let so bile opravljene z itrakonazolom v obliki kapsul, s peroralno raztopino ali z intravensko aplikacijo zdravila. Posamezne odmerke kapsul in peroralne raztopine od 1,5 do 12,5 mg/kg/dan so bolniki prejeli enkrat ali dvakrat na dan. Intravensko so itrakonazol bolniki prejeli v enkratni 2,5 mg/kg infuziji ali v obliki 2,5 mg/kg infuzije enkrat ali dvakrat na dan. Ob enakem dnevnem odmerku je dvakrat dnevno odmerjanje v primerjavi z enkrat dnevnim odmerjanjem privedlo do maksimalnih in minimalnih koncentracij, ki so bile primerljive koncentracijam pri enkrat dnevnem odmerjanju pri odraslih. AUC in celokupni telesni očistek itrakonazola nista bila pomembno odvisna od starosti, opazili pa so šibko povezavo med starostjo in volumnom porazdelitve, C_{max} in končno hitrostjo izločanja. Zdi se, da sta navidezni očistek in volumen porazdelitve itrakonazola povezana s telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Itrakonazol

Itrakonazol ni primarni kancerogen pri podganah do 13 mg/kg/dan (pri samcih) in 52 mg/kg/dan (pri samicah) oziroma pri miših do 80 mg/kg/dan (1x vrednosti MRHD na osnovi mg/m²/dan).

Neklinični podatki o itrakonazolu niso pokazali nobenih znakov genske toksičnosti, primarne kancerogenosti ali zmanjšane plodnosti. Pri podganah so pri velikih odmerkih 40 in 80 mg/kg/dan (1x do 2x vrednosti MRHD na osnovi mg/m²/dan) opazili učinke na adrenalni korteks, jetra in mononuklearni fagocitni sistem, vendar se zdi, da nimajo velikega pomena za predlagano klinično uporabo. Po kronični administraciji itrakonazola juvenilnim psom (toksičnosti niso opazili do 20 mg/kg/dan (2-krat večjih vrednostih kot MRHD na osnovi mg/m²/dan)) so opazili splošno nižjo kostno gostoto, pri podganah pa zmanjšano aktivnost kostne ploščice, tanjšanje cone kompakte v dolgih kosteh in povečano lomljivost kosti.

Reproduktivna toksičnost

Ugotovili so, da itrakonazol povzroča z odmerkom povezano maternalno toksičnost, embriotoksičnost in teratogenost pri podganah od 40 mg/kg/dan (1x vrednosti MRHD na osnovi mg/m²/dan) in miših od 80 mg/kg/dan (1x vrednosti MRHD na osnovi mg/m²/dan). Pri podganah se je teratogenost kazala kot obsežne okvare kosti, pri miših pa kot encefalokele in makroglosije. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov do odmerka 80 mg/kg/dan (4-krat večjih vrednostih kot MRHD na osnovi mg/m²/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

saharoza
koruzni škrob
hipromeloza (E464)
makrogol 20 000

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
želatina
eritrozín (E127)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v PVC-LDPE-PVDC/Alu pretisnem omotu.

škatla z 28 kapsulami (2 x 14 kapsul v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01453/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 03. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 2. 2025