

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Omicral, kapsula, tvrda, 100 mg

Pakovanje: blister, 1x4 kom.

Pakovanje: blister, 3x5 kom.

Pakovanje: blister, 4x7 kom.

Proizvođač: Medico Uno d.o.o.

Adresa: Pančevački put 38, 11210 Beograd, Republika Srbija

Podnosilac zahteva: Medico Uno d.o.o.

Adresa: Pančevački put 38, 11210 Beograd, Republika Srbija

1. IME LEKA

Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda

INN: itraconazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula, tvrda sadrži 100 mg itraconazola.

Pomoćna supstanca: svaka kapsula, tvrda sadrži 224,31 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule zelene boje, veličine „0“, punjene sferičnim mikrogranulama žućkasto-smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

1. Vulvovaginalna kandidijaza
2. *Pityriasis versicolor*
3. Dermatofitoze prouzrokovane organizmima osetljivim na itraconazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) npr. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum
4. Orofaringealna kandidijaza
5. Onihomikoze prouzrokovane dermatofitima i/ili kvasnicama
6. Histoplazmoza
7. Za lečenje sledećih sistemskih mikoza, kada je terapija prvog izbora neodgovarajuća ili se pokazala kao neefikasna zbog prisustva drugog oboljenja, neosetljivosti patogena ili toksičnosti samog leka:
 - terapija sistemske aspergiloze i kandidijaze
 - terapija kriptokokoze (uključujući i kriptokokni meningitis) kod imunokompromitovanih pacijenata sa kriptokokozom i kod svih pacijenata sa kriptokokozom centralnog nervnog sistema
 - terapija održavanja kod pacijenata sa AIDS-om u cilju prevencije relapsa

Itraconazol je takođe indikovano u prevenciji nastanka gljivične infekcije tokom produžene neutropenije kada standardna terapija nije odgovarajuća.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene: za oralnu primenu.

Kako bi se itraconazol maksimalno resorbovao, lek treba uzeti odmah nakon obroka.

Treba progutati celu kapsulu.

U tabeli ispod date su preporuke u doziranju kod odraslih, prema navedenim indikacijama.

INDIKACIJE	DOZA	TRAJANJE TERAPIJE
------------	------	-------------------

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Vulvovaginalna kandidijaza	200 mg dvaput dnevno	1 dan
<i>Pityriasis versicolor</i>	200 mg jedanput dnevno	7 dana
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg jedanput dnevno ili	15 dana
	200 mg jedanput dnevno	7 dana
Tinea pedis, tinea manum	100 mg jedanput dnevno	30 dana
Orofaringealna kandidijaza	100 mg jedanput dnevno	15 dana ¹
Onihomikoze (nokti na nogama sa ili bez noktiju na rukama)	200 mg jedanput dnevno	3 meseca

¹ povećati dozu do 200 mg jednom dnevno tokom 15 dana kod pacijenata sa AIDS-om ili neutropenijom, zbog oštećene resorpcije u ovoj populaciji.

Kod infekcija kože, vulvovaginalnih i orofaringealnih infekcija optimalni klinički i mikološki efekat se postiže 1-4 nedelja nakon završetka terapije, a za infekcije na noktima 6-9 meseci nakon završetka terapije. Ovo se dešava zato što je eliminacija itraconazola iz kože, noktiju i mukoza sporija nego iz plazme.

Dužina terapije za sistemske gljivične infekcije treba da bude u skladu sa mikološkim i kliničkim odgovorom na terapiju:

INDIKACIJE	DOZA ²	KOMENTAR
Aspergiloza	200 mg jednom dnevno	Doza se može povećati do 200 mg dvaput dnevno u slučaju invazivne ili diseminovane infekcije
Kandidijaza	100-200 mg jednom dnevno	
Nemeningitna kriptokokoza	200 mg jednom dnevno	
Kriptokokni meningitis	200 mg dvaput dnevno	Videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka
Histoplazmoza	200 mg jednom dnevno 200 mg dvaput dnevno	
Održavanje kod AIDS-a	200 mg jednom dnevno	Videti napomenu, u tekstu ispod, o oštećenoj resorpciji.
Profilaksa kod neutropenije	200 mg jednom dnevno	Videti napomenu, u tekstu ispod, o oštećenoj resorpciji.

² Trajanje terapije treba podešavati prema kliničkom odgovoru.

Oštećena resorpcija kod pacijenata sa AIDS-om i neutropenijom može dovesti do smanjenja nivoa itraconazola u krvi i smanjene efikasnosti. U ovim slučajevima savetuje se praćenje nivoa itraconazola u krvi i, ako je potrebno, povećanje doze itraconazola do 200 mg dvaput dnevno.

Posebne populacije pacijenata

Upotreba kod dece

Klinički podaci o upotrebi itraconazola u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni. Upotreba leka Omicral u pedijatrijskoj populaciji se ne preporučuje osim ako je utvrđeno da potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljak 4.4).

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Upotreba kod starih

Klinički podaci o upotrebi itrakonazol kod starih su ograničeni. Upotreba leka Omicral kod ovih pacijenata se ne preporučuje osim ako je utvrđeno da potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik. Uopšteno, preporučuje se da se prilikom određivanja doze za starije pacijente uzme u obzir veća učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega i srca i drugih bolesti i primena drugih lekova. Videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Izloženost itrakonazolu može biti veća kod nekih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Treba obratiti pažnju kada se lek primenjuje u ovoj populaciji i razmotriti podešavanje doze.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Treba obratiti pažnju kada se lek primenjuje u ovoj populaciji (videti odeljak 5.2. Farmakokinetički podaci - Posebne populacije pacijenata, Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre).

4.3. Kontraindikacije

- Lek Omicral je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na itrakonazol ili na bilo koju od pomoćnih materija.
- Kontraindikovana je istovremena primena itrakonazola sa brojnim supstratima enzima CYP3A4. Istovremena primena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi, što može povećati ili prolongirati i terapeutske i neželjene efekte do tog nivoa da se mogu javiti potencijalno ozbiljne situacije. Na primer, povećanje koncentracije nekih od ovih lekova u plazmi može dovesti do QT prolongacije i ventrikularnih aritmija uključujući pojavu *torsade de pointes*, a potencijalno i fatalne aritmije. Specifični primeri navedeni su u odeljku 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija.
- Itrakonazol ne treba primenjivati kod pacijenata sa dokazanom ventrikularnom disfunkcijom kao što je kongestivna srčana insuficijencija, ili kongestivna srčana insuficijencija u anamnezi, osim za lečenje životno ugrožavajuće ili ozbiljne infekcije. Videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.
- Itrakonazol se ne sme koristiti u periodu trudnoće (osim za lečenje životno ugrožavajućih stanja). Videti odeljak 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja.
- Tokom terapije intrakonazolom kod žena u fertilnom razdoblju treba primenjivati adekvatna kontraceptivna sredstva. Efikasnu kontracepciju treba nastaviti sve do narednog menstrualnog ciklusa nakon završetka terapije itrakonazolom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ukrštena preosetljivost

Nema podataka o ukrštenoj preosetljivosti između itrakonazola i ostalih azolnih antifungicida. Treba obratiti pažnju kada se itrakonazol propisuje pacijentima koji su preosetljivi na druge azole.

Efekti na srce

U studiji na zdravim dobrovoljcima sa i.v. primenjenim itrakonazolom, primećeno je prolazno asimptomatsko smanjenje ejekcione frakcije leve komore, koje nestaje pre sledeće infuzije. Klinički značaj ove pojave za oralnu

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

formulaciju nije poznat.

Pokazalo se da itrakonazol ima negativan inotropni efekat i udružen je sa izveštajima o kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Srčana insuficijencija je češće prijavljivana kroz izveštaje o spontanom prijavljivanju pri primeni ukupne dnevne doze od 400 mg nego pri primeni nižih dnevnih doza, sugerišući da se rizik od srčane insuficijencije može povećati sa povećanjem ukupne dnevne doze itrakonazola.

Itrakonazol se ne sme primenjivati kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, postojećom ili u anamnezi, sem u slučaju kada korist jasno prevazilazi rizik. U individualnoj proceni koristi i rizika treba uzeti u obzir i faktore kao što su ozbiljnost indikacije, režim doziranja (npr. ukupna dnevna doza) i individualne faktore rizika za kongestivnu srčanu insuficijenciju. Ovi faktori rizika uključuju srčane poremećaje kao što su ishemija, oboljenje zalistka, značajno oboljenje pluća, kao što je hronična opstruktivna bolest pluća, insuficijenciju bubrega i druge edematozne poremećaje. Ove pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima kongestivne srčane insuficijencije; treba ih pažljivo lečiti i pratiti kako bi se otkrili znaci kongestivne srčane insuficijencije u toku lečenja; ako se ovi znaci i simptomi jave u toku lečenja terapiju itrakonazolom treba prekinuti.

Blokatori kalcijumskih kanala mogu imati negativni inotropni efekat, koji može biti povećan efektom itrakonazola. Dodatno itrakonazol može da inhibira metabolizam blokatora kalcijumskih kanala. Iz tog razloga neophodan je oprez kod istovremene primene itrakonazola sa blokatorima kalcijumskih kanala (videti odeljak 4.5) zbog povećanog rizika od kongestivne srčane insuficijencije.

Efekti na jetru

Veoma retko su se javljali slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre prilikom upotrebe itrakonazola. Većina ovih slučajeva uključuje pacijente koji su prethodno imali oštećenje jetre, bili lečeni za sistemske indikacije, imali ostala značajna medicinska stanja i/ili bili lečeni ostalim hepatotoksičnim lekovima. Neki pacijenti nisu imali očigledne faktore rizika za bolesti jetre. Neki od ovih slučajeva su bili primećeni u toku prvog meseca lečenja, uključujući i neke u toku prve nedelje. Praćenje funkcije jetre treba razmotriti kod pacijenata koji primaju itrakonazol. Pacijente treba uputiti da svom lekaru odmah prijave znake i simptome koji ukazuju na hepatitis, kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, iscrpljenost, abdominalni bol ili taman urin. Kod ovih pacijenata lečenje treba odmah prekinuti i uraditi ispitivanje funkcije jetre.

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Treba obratiti pažnju kod primene ovog leka u ovoj populaciji pacijenata. Preporučuje se da se pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre pažljivo prate kada uzimaju itrakonazol. Preporučuje se da se uzme u obzir produženo poluvreme eliminacije itrakonazola, zabeleženo u kliničkom ispitivanju primenom pojedinačne doze itrakonazol kapsula kod pacijenata sa cirozom, kada se razmatra uvođenje drugih lekova koji se metabolišu putem CYP3A4.

Kod pacijenata sa povišenim vrednostima enzima jetre ili aktivnim oboljenjem jetre, ili kod pacijenata koji su doživeli toksični efekat drugih lekova na jetru, lečenje ne treba počinjati osim ako je u pitanju ozbiljno, životno ugrožavajuće stanje kada očekivana korist prevazilazi rizik od oštećenja jetre. Preporučuje se praćenje funkcije jetre kod pacijenata sa abnormalnostima funkcije jetre u anamnezi i kod pacijenata koji doživeli toksični efekat drugih lekova na jetru. Videti odeljak 5.2.

Smanjena kiselost želuca

Resorpcija itrakonazola iz kapsula je narušena kada je smanjena kiselost želuca. Kod pacijenata koji imaju smanjenu količinu kiseline u želucu, bilo zbog bolesti (npr. pacijenti koji boluju od ahlorhidrije) ili zbog primene lekova (npr. pacijenti koji primaju lekove za neutralisanje kiselosti) treba da uzimaju itrakonazol sa nekim gaziranim napitkom. Treba pratiti antifungalnu aktivnost i povećati dozu itrakonazola, ako je potrebno. Videti odeljak 4.5.

Pedijatrijska upotreba

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Klinički podaci o upotrebi itrakonazola kod pedijatrijskih pacijenata su ograničeni. Itrakonazol ne treba koristiti u pedijatrijskoj populaciji osim u slučaju da očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

Upotreba kod starih

Klinički podaci o upotrebi itrakonazola kod starih su ograničeni. Itrakonazol ne treba koristiti kod ovih pacijenata osim u slučaju da očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik. Uopšteno prilikom odabira doze treba uzeti u obzir veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega i srca, kao i postojeća oboljenja i primenu drugih lekova.

Oštećenje funkcija bubrega

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Oralna bioraspoloživost itrakonazola može biti niža kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Treba obratiti pažnju kada se itrakonazol primenjuje u ovoj populaciji pacijenata. Treba razmotriti prilagođavanje doze.

Gubitak kose

Prolazan ili permanentan gubitak kose je zabeležen kod pacijenata koji su primenjivali itrakonazol. Nekoliko od ovih prijavljenih slučajeva je istovremeno primalo i kinidin koji je kontraindikovano (videti odeljak 4.5). Gubitak kose prestaje kada se lečenje prekine, ali kod nekih pacijenata može perzistirati.

Imunokompromitovani pacijenti

Kod nekih imunokompromitovanih pacijenata (npr. neutropenija, AIDS ili transplantacija organa) bioraspoloživost oralno primenjenog itrakonazola može biti smanjena.

Pacijenti sa životno ugrožavajućim sistemskim gljivičnim infekcijama koje se moraju tretirati odmah

Zbog farmakokinetičkih osobina (videti odeljak 5.2), itrakonazol se ne preporučuje za inicijaciju tretmana kod pacijenata sa životno ugrožavajućim sistemskim gljivičnim infekcijama koje se moraju odmah tretirati.

Pacijenti sa AIDS-om

Kod pacijenata sa AIDS-om koji primaju terapiju za lečenje sistemskih gljivičnih infekcija kao što su sporotrihoze, blastomikoze, histoplazmoze ili kriptokokoze (meningealne i nemeningealne) i za koje se smatra da su pod rizikom od relapsa, lekar treba da proceni potrebu za održavanjem terapije.

Neuropatija

Ako se javi neuropatija koja se može pripisati itrakonazolu, lečenje treba prekinuti.

Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata

Lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ukrštena rezistencija

Kod sistemskih kandidoza, ako su suspektne flukonazol-rezistentne sojevi *Candida* vrste, ne može se pretpostaviti da su osetljive na itrakonazol, pa njihovu osetljivost treba ispitati pre početka terapije itrakonazolom.

Potencijal za interakcije

Istovremena primena itrakonazola i određenih lekova može dovesti do promena u efikasnosti itrakonazola i/ili istovremeno primenjenog leka, životno ugrožavajućih stanja i/ili iznenadne smrti. Lista lekova čija je istovremena primena sa itrakonazolom kontraindikovana, kod kojih se istovremena primena ne preporučuje, ili

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

istovremena primena preporučuje uz oprez nalazi se u odeljku 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Itrakonazol se uglavnom metaboliše preko enzima CYP3A4. Druge supstance koje ili dele ovaj metabolički put ili modifikuju aktivnost CYP 3A4 mogu uticati na farmakokinetiku itrakonazola. Slično tome, itrakonazol može modifikovati farmakokinetiku drugih supstanci koji dele isti metabolički put. Itrakonazol je snažan inhibitor CYP3A4 enzima i P-glikoproteina. Pri primeni više lekova istovremeno, preporučuje se da se prouče informacije o metaboličkim putevima ovih lekova i moguća potreba za podešavanjem doze.

Lekovi koji mogu da smanje koncentraciju itrakonazola u plazmi

Lekovi koji smanjuju kiselost želuca (npr. lekovi koji neutrališu želudačnu kiselinu, kao što je aluminijum-hidroksid, ili lekovi koji smanjuju sekreciju želudačne kiseline kao što su antagonisti H₂-receptora i inhibitori protonske pumpe) smanjuju resorpciju itrakonazola iz kapsula. Preporučuje se pažljiva primena ovih lekova kada se primenjuju sa itrakonazolom:

Preporučuje se primena itrakonazola sa gaziranim napitkom nakon primene leka koji smanjuje kiselost želuca.

Preporučuje se da lekovi koji neutrališu želudačnu kiselinu (npr. aluminijum-hidroksid) primene najmanje jedan sat pre ili dva sata posle primene itrakonazola.

Nakon istovremene primene, preporučuje se da se prati antifungalna aktivnost i da se poveća doza itrakonazola, ako se smatra da je neophodno.

Istovremena primena itrakonazola sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 može da smanji bioraspoloživost itrakonazola i hidroksi-itrakonazola do tog nivoa da efikasnost može biti značajno smanjena. Ovaj primer uključuje:

Antibiotike: izonijazid, rifabutin (videti *Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se poveća pod uticajem itrakonazola*), rifampicin.

Antikonvulzive: karbamazepin (videti *Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se poveća pod uticajem itrakonazola*), fenobarbital, fenitoin.

Antiviroci: efavirenz, nevirapin.

Stoga se primena snažnih induktora enzima CYP3A4 sa itrakonazolom ne preporučuje. Preporučuje se da se upotreba ovih lekova izbegava dve nedelje pre i tokom terapije itrakonazolom, osim ako korist prevazilazi rizik od moguće smanjene efikasnosti itrakonazola. Nakon istovremene primene preporučuje se da se prati antifungalna aktivnost i da se poveća doza itrakonazola ako se smatra da je neophodno.

Lekovi koji mogu povećati koncentraciju itrakonazola u plazmi

Snažni inhibitori CYP3A4 enzima mogu povećati bioraspoloživost itrakonazola. Ovaj primer uključuje:

Antibiotike: ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin

Antiviroci: ritonavir – pojačan darunavir, ritonavir – pojačan fosaprenavir, indinavir (videti *Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se poveća pod uticajem itrakonazola*), ritonavir (videti *Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se poveća pod uticajem itrakonazola*)

Preporučuje se pažljiva upotreba ovih lekova sa itrakonazolom. Preporučuje se da se pacijenti koji moraju da primenjuju itrakonazol istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 pažljivo prate na znake ili simptome povećanja ili produženja farmakoloških efekata itrakonazola i da se doza itrakonazola smanji, ako se smatra da

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

je neophodno. Kada je prikladno, preporučuje se merenje koncentracije itrakonazola u plazmi.

Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se poveća pod uticajem itrakonazola

Itrakonazol i njegov glavni metabolit hidroksi-itakonazol mogu da inhibiraju metabolizam lekova koji se metabolišu putem CYP3A4 i mogu da inhibiraju transport preko P-glikoproteina, što može da dovede do povećanja plazma koncentracija ovih lekova i/ili njihovih aktivnih metabolita kada se primenjuju istovremeno sa itrakonazolom. Ova povećana koncentracija u plazmi može da pojača i produži i terapijske i neželjene efekte ovih lekova. Primena lekova koji se metabolišu putem enzima CYP3A4 i za koje se zna da produžavaju QT interval može biti kontraindikovana sa istovremenom primenom itrakonazola, jer ova kombinacija može dovesti do ventrikularnih tahiaritmija uključujući pojavu torsade de pointes, a potencijalno i fatalnih aritmija. Kada se terapija prekine, koncentracija itrakonazola u plazmi opada do skoro nedetektibilnih vrednosti u toku 7 do 14 dana, u zavisnosti od doze i trajanja terapije. Kod pacijenata sa cirozom jetre ili kod pacijenata koji primenjuju CYP3A4 inhibitore, pad koncentracija u plazmi može biti još postepeniji. Ovo je praktično značajno kada se započinje terapija lekovima kod kojih itrakonazol utiče na metabolizam.

Lekovi koji interreaguju su kategorisani na sledeći način:

- „kontraindikovani“: ni pod kojim uslovima ove lekove ne treba primenjivati istovremeno i dve nedelje nakon prekida lečenja itrakonazolom
- „ne preporučuje se“: preporučuje se da se upotreba ovih lekova izbegava u toku i dve nedelje nakon prekida lečenja itrakonazolom, osim ako korist prevazilazi mogući, povećan rizik od ispoljavanja neželjenih dejstava. Ako se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se kliničko praćenje znaka ili simptoma pojačanih ili produženih efekata ili neželjenih efekata interreagujućih lekova, a njihova doza se treba smanjiti ili se primena treba prekinuti, ako to bude neophodno. Kada je prikladno, preporučuje se merenje koncentracije u plazmi.
- „upotreba uz oprez“: preporučuje se pažljivo praćenje kada se lek primenjuje istovremeno sa itrakonazolom. Nakon istovremen primene, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta na znake i simptome pojačanih ili produženih efekata interreagujućeg leka, a njegovu dozu treba smanjiti ako je neophodno. Kada je prikladno, preporučuje se merenje koncentracije u plazmi.

Primeri leka čije se koncentracije u plazmi mogu povećati pod uticajem itrakonazola prikazane se po klasi lekova sa savetom vezanim za istovremenu primenu sa itrakonazolom:

Klasa lekova	kontraindikovan	ne preporučuje se	upotreba uz oprez
Alfa blokatori		tamsulozin	
Analgetici	levacetilmetadol (levometadil), metadon	fentanil	alfentanil, buprenorfin i.v. i sublingvalno, oksikodon
Antiaritmici	disopiramid, dofetilid, dronedaron, hinidin		digoksin
Antibiotici		rifabutin ^a	
Antikoagulansi i Antitrombocitni lekovi		rivaroksaban	kumarini, cilostazol, dabigatran
Antikonvulzivi		karbamazepin ^a	
Antidijabetici			repaglinid, saksagliptin
Antihelmintici i Antiprotozoici	halofantrin		prazikvantel
Antihistaminici	astemizol, mizolastin,		ebastin

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

	terfenadin		
Antimigrenici	ergot alkaloidi, ko što su dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)		eletriptan
Antineoplastici	irinotekan	dasatinib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotinib, iksabepilon, lapatinib, trimetreksat, vinka alkaloidi
Antipsihotici, Anksiolitici i Hipnotici	lurasidon, midazolam (oralno), pimozid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam i.v., perospiron, kvetiapin, ramelteon, risperidon
Antivirolici			maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sakvinavir
Beta blokatori			nadolol
Blokatori kalcijumskih kanala	bepidil, felodipin, lerkandipin, nisoldipin		ostali dihidropiridini, uključujući verapamil
Kardiovaskularni lekovi, ostali	ivabradin, ranolazin	aliskiren	
Diuretici	eplerenon		
Gastrointestinalni lekovi	cisaprid		aprepitant, domperidon
Imunosupresivi		everolimus	budesonid, ciklesonid, ciklosporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamicin (takođe poznat kao sirolimus), takrolimus, temsirolimus
Lekovi koji regulišu nivo lipida	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
Lekovi za lečenje respiratornog sistema		salmeterol	
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, triciklični i ostali antidepresivi			reboksetin
Urološki lekovi		vardeafil	fesoterodin, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodin

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Ostali	kolhicin, kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili bubrega	kolhicin	alitretonin (oralni oblici), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan
^a Videti <i>Lekovi koji mogu smanjiti koncentraciju itrakonazola u plazmi</i>			
^b Videti <i>Lekovi koji mogu povećati koncentraciju itrakonazola u plazmi</i>			

Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se smanji pod uticajem itrakonazola
Istovremena primena itrakonazola sa NSAIL meloksikamom može da dovede do smanjenja koncentracije meloksikama u plazmi. Preporučuje se pažljiva primena meloksikama sa itrakonazolom, i praćenje njegovih efekata i neželjenih dejstava. Preporučuje se da se doza meloksikama prilagodi, ako je neophodno.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su izvođene samo na odraslima.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Itrakonazol se ne sme koristiti u toku trudnoće osim u životno ugrožavajućim slučajevima kada moguća korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus (videti odeljak 4.3).

U studijama na životinjama itrakonazol je pokazao reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Postoje ograničeni podaci o upotrebi itrakonazola u toku trudnoće. U toku post-marketinškog iskustva prijavljeni su slučajevi kongenitalnih abnormaliteta. Ovi slučajevi uključuju genito-urinarni trakt, skeletne, kardiovaskularne i oftalmičke malformacije, kao i hromozomske i multiple malformacije. Kauzalna veza sa itrakonazolom nije dokazana.

Epidemiološki podaci o izloženosti itrakonazolu u toku prvog trimestra trudnoće – većinom kod pacijenata koji primaju kratkoročnu terapiju za vulvovaginalne kandidijaze – nije pokazan povećan rizik za malformacije u poređenju sa kontrolnim subjektima koji nisu bili izloženi ni jednom poznatom teratogenom agensu.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu u toku terapije ovim lekom moraju da koriste efikasnu kontracepciju. Sa efikasnom kontracepcijom treba nastaviti jedan menstrualni ciklus posle završetka terapije itrakonazolom.

Dojenje

Veoma mala količina itrakonazola se izlučuje u majčino mleko. Potrebno je razmotriti korist terapije itrakonazolom u odnosu na potencijalni rizik po dete. U slučaju nedoumice, pacijentkinja ne treba da doji.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Studije za ispitivanje psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama nisu sprovedene. Kada se upravlja motornim vozilom ili rukuje mašinama treba uzeti u obzir neželjena dejstva kao što su: vrtoglavica, poremećaj vida i gubitak sluha (videti odeljak 4.8), koji se mogu javiti u nekim slučajevima.

4.8. Neželjena dejstva

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva itrakonazola zabeležena u toku kliničkih ispitivanja i/ili spontanom prijavljivanjem bila su glavobolja, abdominalni bol i mučnina. Najozbiljnija neželjena dejstva su bile ozbiljne alergijske reakcije, srčana insuficijencija/kongestivna srčana insuficijencija/ edem pluća, pankreatitis, ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre) i ozbiljne reakcije na koži. Videti listu prijavljenih neželjenih reakcija i njihovu učestalost i odeljak 4.4.

Lista neželjenih reakcija

Neželjena dejstva nabrojana ispod su prijavljena spontano i u otvorenom, duplo slepom kliničkom ispitivanju sa itrakonazol kapsulama koje je uključilo 8499 pacijenata, kojima je lečena dermatomikoza ili onihomikoza.

Tabela ispod predstavlja neželjene reakcije grupisane u skladu sa klasama sistema organa. U svakoj klasi sistema organa neželjene reakcije su predstavljene po incidenci i korišćena je sledeća konvencija:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1\ 000$, do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10\ 000$, do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10\ 000$)

Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Infekcije i infestacije

Povremena: sinuzitis, infekcije gornjeg respiratornog sistema, rinitis

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Retka: leukopenija

Imunološki poremećaji

Povremena: preosetljivost*

Retka: serumska bolest, angioneurotski edem, anafilaktička reakcija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retka: hipertrigliceridemija

Poremećaji nervnog sistema

Povremena: glavobolja

Retka: parestezije, hipoestezije, disgesija

Poremećaji na nivou oka

Retka: poremećaji čula vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid)

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu

Retka: prolazan ili perzistentan gubitak sluha*, tinitus

Kardiološki poremećaji

Retka: kongestivna srčana insuficijencija*

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retka: dispnea

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: abdominalni bol, mučnina

Povremena: dijareja, povraćanje, konstipacija, dispepsija, nadutost

Retka: pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Povremena: abnormalna funkcija jetre

Retka: ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre)*, hiperbilirubinemija

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Povremena: urtikarija, osip, svrab

Retka: toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johanson*-ov sindrom, akutni generalizovani *exanthematous pustulosis*, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, leukocitoklastični vaskulitis, alopecija, fotosenzitivnost.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Retka: polakiurija

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki

Povremena: poremećaj menstrualnog ciklusa

Retka: erektilna disfunkcija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retka: edem

Laboratorijska ispitivanja

Retka: povećan nivo kreatin-fosfokinaze

*videti odeljak 4.4.

Opis izdvojenih neželjenih reakcija

Sledi lista neželjenih reakcija povezanih sa primenom itrakonazola koje su prijavljene u kliničkom ispitivanju oralnog rastvora itrakonazola i i.v. primenjenog itrakonazola, osim neželjenih reakcija „inflamacije na mestu primene injekcije“, koja je specifična za injekcioni put primene.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema: granulocitopenija, trombocitopenija

Imunološki poremećaji: anafilaktoidne reakcije

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

Psihijatrijski poremećaji: stanje konfuzije

Poremećaji nervnog sistema: periferna neuropatija*, vrtoglavica, somnolencija, tremor

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Kardiološki poremećaji: srčana insuficijencija, insuficijencija leve komore, tahikardija

Vaskularni poremećaji: hipertenzija, hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: edem pluća, disfonija, kašalj

Gastrointestinalni poremećaji: gastrointestinalni poremećaji

Hepatobilijarni poremećaji: insuficijencija jetre*, hepatitis, žutica

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva: eritematozni osip, hiperhidroza

Poremećaji na nivou mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva: mialgija, artralgija

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema: oštećenje bubrega, urinarna inkontinencija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: generalizovani edem, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, umor, groznica

Laboratorijska ispitivanja: povišene vrednosti: alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze, uree, gama-glutamilttransferaze, enzima jetre, abnormalni nalazi urina

Pedijatrijska populacija

Bezbednost itrakonazol kapsula je ispitivana kod 165 pedijatrijska pacijenta, uzrasta od 1 do 17 godina koji su učestvovali u 14 kliničkih studija (4 duplo slepe, placebo kontrolisane studije, 9 otvorenih ispitivanja i u jednom ispitivanju nakon otvorene faze sledila je duplo slepa faza ispitivanja). Ovi pacijenti su primili najmanje jednu dozu itrakonazola za lečenje gljivičnih infekcija i dostavljeni su bezbedonosni podaci.

Na osnovu udruženih podataka o bezbednosti iz ovih ispitivanja, često prijavljivana neželjena reakcija u pedijatrijskoj populaciji je bila glavobolja (3,0%), povraćanje (3,0%), abdominalni bol (2,4%), dijareja (2,4%), abnormalna funkcija jetre (1,2%), hipotenzija (1,2%), mučnina (1,2%) i urtikarija (1,2%). Uopšteno, priroda neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji je slična onoj koja je zabeležena kod odraslih, ali je incidenca veća u pedijatrijskoj populaciji.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Uopšteno, prijavljene neželjene reakcije kod predoziranja su bile u skladu sa onima koje su prijavljene u toku primene itrakonazola (videti odeljak 4.8).

Lečenje

U slučaju predoziranja treba preduzeti suportivne mere. Ukoliko se smatra prikladnim, može se primeniti aktivni uglj. Itrakonazol se ne uklanja hemodijalizom. Ne postoji specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu, derivati triazola

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

ATC kod: J02AC02

Itrakonazol, derivat triazola, ima širok spektar delovanja.

In vitro studije su pokazale da itrakonazol narušava sintezu ergosterola u ćelijskom zidu gljiva. Ergosterol je komponenta vitalne ćelijske membrane gljiva. Oštećenje njegove sinteze na kraju dovodi do antifungalnog efekta.

Za itrakonazol, krajnje tačke su ustanovljene samo za *Candida* spp. iz superfcijalnih mikotičnih infekcija (CLSI M27-A2, krajnja tačka nije ustanovljena za EUCAST metodologiju). CLSI krajnje tačke su sledeće: osetljive $\leq 0,125$; osetljive, dozno zavisne 0,25-0,5 i rezistentne $\geq 1 \mu\text{g/ml}$. Interpretacija krajnjih tačaka za filamentozne gljive nije objavljena.

In vitro studije pokazuju da itrakonazol inhibira rast širokog spektra gljiva patogenih za ljude pri koncentraciji $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Ovo uključuje dermatofite (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*); gljive *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*; i ostale različite kvasnice i gljive.

Candida krusei, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis* su generalno najmanje osetljive *Candida* vrste, u nekim izolatima pokazuju nedvosmisleno rezistenciju na itrakonazol *in vitro*.

Glavne vrste gljiva koje itrakonazol ne inhibira su *Zygomycetes* (npr. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium proliferans*, *Scopulariopsis* spp.

Rezistencija na azole se razvija polako i često je rezultat nekoliko genskih mutacija. Mehanizam koji je opisan je prekomerna izloženost ERG11, koji kodira taget enzim 14α -demetilazu, tačkasta mutacija ERG11 dovodi do smanjenog afiniteta i/ili prkomerne ekspresije transportera i povećanog efluksa. Ukrštena rezistencija članova klase azola je primećena kod *Candida* spp., iako rezistencija jednog člana ove klase ne mora obavezno da znači rezistenciju nekog drugog azola. Prijavljeni su itrakonazol rezistentni sojevi *Aspergillus fumigatus*-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte farmakokinetičke osobine

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu u toku 2 do 5 h nakon oralne primene. Kao posledica nelinearne farmakokinetike, itrakonazol se akumulira u plazmi nakon ponovljenog doziranja. Koncentracija u stanju ravnoteže se generalno postiže za oko 15 dana, sa C_{max} i PIK vrednostima od 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ i 2,0 $\mu\text{g/ml}$ nakon oralne primene 100 mg jednom dnevno, 200 mg jednom dnevno i 200 mg dva puta dnevno, respektivno. Terminalni polu život itrakonazola generalno je u opsegu od 16 do 28 sati nakon pojedinačnog doziranja i povećava se od 34 do 42 sata pri ponovljenom doziranju. Kada se terapija prekine, koncentracija itrakonazola u plazmi se smanjuje do vrednosti koje se skoro ne mogu detektovati u toku 7 do 14 dana, u zavisnosti od doze i trajanja terapije. Srednja vrednost ukupnog plazma klirensa itrakonazola nakon intravenske primene je 278 ml/min. Klirens itrakonazola opada pri višim dozama zbog saturacije metabolizma u jetri.

Resorpcija

Itrakonazol se brzo resorbuje nakon oralne primene. Maksimalna koncentracija nepromenjenog leka u plazmi se postiže u toku 2 do 5 h nakon oralne primene. Zabeležena apsolutna bioraspoloživost itrakonazola je oko 55%. Oralna bioraspoloživost je maksimalna kada se kapsula popije odmah nakon kompletnog obroka.

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Resorpcija itrakonazola je smanjena kod pacijenata koji imaju smanjenu kiselost želuca, kao što su pacijenti koji primenjuju lekove koji smanjuju sekreciju želudačne kiseline (npr. antagonisti H₂ receptora, inhibitori protonske pumpe) ili pacijenti sa ahlorhidrijom koja je posledica određenih bolesti (videti odeljke 4.4 i 4.5). Resorpcija itrakonazola na tašte kod ovih pacijenata je povećana kada se lek primenjuje sa gaziranim napitkom. Kada se itrakonazol primenjuje na tašte kao pojedinačna doza od 200 mg sa gaziranim napitkom, nakon primene ranitidina (antagonist H₂ receptora), resorpcija itrakonazola je komparabilna sa resorpcijom itrakonazola koji je primenjen sam (videti odeljak 4.5).

Izloženost itrakonazola je manja kod primene kapsula, nego kod primene oralne suspenzije u istoj dozi (videti odeljak 4.4).

Distribucija

Veći deo itrakonazola u plazmi je vezan za proteine plazme (99,8%) sa albuminom kao glavnom komponentom za vezivanje (99,6% za hidroksi metabolit). Takođe je značajan afinitet za lipide. Samo 0,2% itrakonazola u plazmi se nalazi u slobodnom obliku. Itrakonazol ima veliki volumen distribucije (> 700 l), ukazujući na ekstenzivnu distribuciju po tkivima. Koncentracija u plućima, bubrezima, jetri, kostima, želucu, slezini i mišićima je dva do tri puta veća nego koncentracija u plazmi. Preuzimanje u keratinizovana tkiva, posebno u kožu, je do četiri puta veće nego u plazmu. Koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti je mnogo manja nego u plazmi, ali je dokazana efikasnost protiv infekcija u cerebrospinalnoj tečnosti.

Metabolizam

Itrakonazol se ekstenzivno metaboliše u jetri u veliki broj metabolita. Kako je pokazano u *in vitro* studiji CYP 3A4 je glavni enzim koji je uključen u metabolizam itrakonazola. Jedan od glavnih metabolita je hidroksi-itakonazol, koji *in vitro* ima antifungalnu aktivnost uporedivu sa itrakonazolom. Koncentracija hidroksi-itakonazola u plazmi je oko dva puta veća od koncentracije itrakonazola.

Eliminacija

Itrakonazol se uglavnom izlučuje kao neaktivan metabolit putem urina (35%) i putem fecesa (54%) u toku jedne nedelje primene oralnog rastvora. Renalna ekskrecija itrakonazola i aktivnog metabolita hidroksi-itakonazola je manja od 1% intravenske doze. Na osnovu oralno primenjene radioaktivne doze, ekskrecija nepromenjenog leka putem fecesa varira od 3 – 18% od primenjene doze.

Posebne populacije

Insuficijencija jetre:

Itrakonazol se predominantno metaboliše u jetri. Sprovedena je farmakokinetička studija na 6 zdravih dobrovoljaca i 12 osoba sa cirozom, kod kojih je primenjena pojedinačna doza itrakonazola od 100 mg (jedna kapsula od 100 mg). Statistički značajno smanjenje prosečne C_{max} (47%) i dvostruko povećanje poluvremena eliminacije (37 ± 17 naspram 16 ± 5 h) itrakonazola bilo je zabeleženo kod osoba sa cirozom u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Ipak, izloženost itrakonazolu, na osnovu PIK, je bilo sličko kod pacijenata sa cirozom i kod zdravih dobrovoljaca.

Nema dostupnih podataka od osoba sa cirozom u toku dugoročne terapije (videti odeljke 4.2. i 4.4).

Insuficijencija bubrega:

Dostupni su ograničeni podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Sprovedena je farmakokinetička studija u tri grupe pacijenata sa oštećenjem bubrega (uremija: n=7; hemodijaliza: n=7; i stanja ambulantne peritonealne dijalize: n=5), primenjena je pojedinačna doza od 200 mg

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;

Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;

Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

itakonazola. Kod pacijenata sa uremijom, sa srednjom vrednosti klirensa kreatinina od 13 ml/min. x 1,73 m², izloženost, na osnovu PIK-a, je bila blago smanjena u odnosu na parametre u normalnoj populaciji. Ova studija nije pokazala značajan efekat hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize na farmakokinetiku itakonazola (T_{max}, C_{max} i PIK_{0-8h}). Profili plazma koncentracija-vreme pokazali su veliku intersubjektivnu varijaciju u sve tri grupe.

Nakon intravenske primene pojedinačne doze, srednja vrednost terminalnog poluživota itakonazola kod pacijenata sa blagim (u studiji definisana kao klirens kreatinina 50-79 ml/min), umerenim (u studiji definisana kao klirens kreatinina 20-49 ml/min), i teškim oštećenjem bubrega (u studiji definisana kao klirens kreatinina <20 ml/min) je bila slična kao kod zdravih dobrovoljaca (opseg vrednosti od 42-49 h kod pacijenata sa oštećenjem bubrega naspram 48 h kod zdravih dobrovoljaca). Prekomerna izloženost itakonazolu, na osnovu PIK-a, je opadala kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega za oko 30% i za oko 40% kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, u poređenju sa za subjektima koji su imali normalnu funkciju bubrega.

Nisu dostupni podaci o dugoročnoj primeni itakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Dijaliza nema efekat na polu život ni klirens itakonazola ili hidroksi-itakonazola (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o upotrebi itakonazola u pedijatrijskoj populaciji. Kliničke farmakokinetičke studije kod dece i adolescenata uzrasta od 5 meseci do 17 godina sprovedene su sa itakonazol kapsulama, oralnim rastvorom i intravenskom formulacijom. Individualna doza kod kapsula i oralnog rastvora je bila u opsegu od 1,5 do 12,5 mg/kg/dan, data kao pojedinačna doza ili podeljena u dve jednake doze dnevno. Intravenska formulacija je data ili kao 2,5 mg/kg pojedinačna infuzija ili kao 2,5 mg/kg data jednom ili dva puta dnevno. Za istu dnevnu dozu, doziranje dva puta dnevno u poređenju sa pojedinačnim doziranjem daje maksimalne koncentracije uporedive sa koncentracijama kod odraslih pri pojedinačnom doziranju. Nije primećena značajna razlika, u odnosu na starost, za vrednosti PIK-a i ukupnog klirensa, dok je zabeležena slaba asocijacija između starosti i volumena distribucije, C_{max}, i stepena terminalne eliminacije. Čini se da su klirens i volumen distribucije itakonazola povezani sa težinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci za itakonazol ukazuju da nema indikacija za gensku toksičnost, primarnu kancerogenost ili narušavanje fertiliteta. Pri primeni viših doza, primećeni su efekti na adrenalni korteks, jetru i mononuklearni fagocitni sistem ali izgleda da ovo nije relevantno u kliničkim uslovima. Ustanovljeno je da itakonazol prouzrokuje dozno zavisno povećanje toksičnosti po majku, embriotoksičnost i teratogenost kod pacova i miševa pri primeni visokih doza. Opšte smanjenje gustine kostiju je primećeno kod juvenilnih pasa nakon hronične primene itakonazola, a kod pacova je primećeno smanjenje aktivnosti koštanih pločica, smanjenje debljine zone *compacta* dugih kostiju, i povećanje fragilnosti kostiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Šećerne sfere (saharoza, kukuruzni skrob, voda, prečišćena)
Poloksamer 188
Hipromeloza.

Sastav tvrdih želatinskih kapsula:

Želatin
Voda, prečišćena
Indigokarmin (E132)

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;
Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;
Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Hinolin žuta (E104)
Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Pakovanje:

- 4 kapsule, tvrde – Al/aluminijumski blister sa 4 kapsule, tvrde.
- 15 kapsula, tvrdih – 3 Al/aluminijumska blistera sa po 5 kapsula, tvrdih.
- 28 kapsula, tvrdih – 4 Al/aluminijumska blistera sa po 7 kapsula, tvrdih.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija .

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Nema posebnih zahteva.

7. NOSILAC DOZVOLE

Medico Uno d.o.o.
Pančevački put 38
11210 Beograd
Republika Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

BROJ PRVE DOZVOLE:

Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 1x4 kom.: 4490/2008/12
Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 3x5 kom.: 4492/2008/12
Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 4x7 kom.: 4493/2008/12

BROJ OBNOVE DOZVOLE:

Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 1x4 kom.: 515-01-05945-13-001
Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 3x5 kom.: 515-01-05946-13-001
Omicral, 100 mg, kapsula, tvrda, blister, 4x7 kom.: 515-01-05947-13-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;
Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;
Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;

Datum prve dozvole: 15.12.2008.
Datum obnove dozvole: 20.03.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar 2013.

Broj rešenja: 515-01-05945-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 1x4 kom;
Broj rešenja: 515-01-05946-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 3x5 kom;
Broj rešenja: 515-01-05947-13-001 od 20.03.2014. za lek Omicral, kapsula, tvrda; 100 mg; blister, 4x7 kom;