

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kanazol[®], 100 mg, kapsule, tvrde

INN: itrakonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži: 100 mg itrakonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza, boja sunset yellow (E 110).

Ostale pomoćne supstance: videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde, neprovidne, dvodelne, želatinske kapsule, žute boje N°0, punjene belim do blede krem obojenim peletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

1. Vulvovaginalna kandidijaza
2. Pitrijaza (Pityriasis versicolor)
3. Dermatofitoze prouzrokovane mikroorganizmima osetljivim na itrakonazol
4. Oralna kandidijaza
5. Fungalni keratitis
6. Sistemske mikoze
7. Onihomikoze.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Kanazol je preparat za oralnu primenu i lek treba uzeti neposredno posle obroka sa ciljem maksimalne resorpcije. Kapsule se moraju progutati cele.

Doziranje kod odraslih osoba za svaku indikaciju:

Indikacija	Doza
Vulvovaginalna kandidijaza	200 mg (dve kapsule) dva puta dnevno (terapija traje 1 dan) ili 200 mg (dve kapsule) jednom dnevno (terapija traje 3 dana)
Pitrijaza (Pityriasis versicolor)	200 mg (dve kapsule) jednom dnevno (terapija traje 7 dana)
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje ili 200 mg (dve kapsule) jednom dnevno tokom 7 dana
Tinea pedis, tinea manuum	100 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje
Oralna kandidijaza	100 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje
Fungalni keratitis	200 mg (dve kapsule) jednom dnevno tokom 3 nedelje

Onihomikoza	<p><i>Kontinuirana terapija:</i> 200 mg (dve kapsule) jednom dnevno u trajanju 3 meseca</p> <p><i>Pulsna terapija:</i> 200 mg (dve kapsule) dva puta dnevno. <i>Pulsna terapija:</i> tokom prvih 7 dana u mesecu, zatim 3 nedelje bez terapije.</p> <p>Tinea pedis i/ili tinea manuum: 1 pulsni tretman.</p> <p>Onihomikoza-nokti na rukama: 2 pulsna tretmana.</p> <p>Onihomikoza-nokti na nogama: 3 pulsna tretmana.</p>
-------------	--

Režim doziranja se razlikuje u zavisnosti od vrste infekcije:

Indikacija	Doza*	Prosečno trajanje terapije
Aspergiloza	200 mg (dve kapsule) jednom dnevno	2-5 meseci
Kandidijaza	100-200 mg jednom dnevno	3 nedelje-7 meseci
Nemeningealna kriptokokoza	200 mg (dve kapsule) jednom dnevno	1-6 meseci
Kriptokokni meningitis	200 mg (dve kapsule) dva puta dnevno	2 meseca-1 godina
Histoplazmoza	200 mg (dve kapsule) jednom dnevno- 200 mg (dve kapsule) dva puta dnevno	8 meseci
Sporotrihoza	100 mg jednom dnevno	3 meseca
Parakocidiodomikoza	100 mg jednom dnevno	6 meseci
Hromomikoza	100-200 mg jednom dnevno	6 meseci
Blastomikoza	100 mg jednom dnevno-200 mg (dve kapsule) dva puta dnevno	6 meseci

Pedijatriska populacija:

Efikasnost i bezbednost itakonazola kod dece i adolescenata do 18 godina starosti nije utvrđena. Trenutnodostupni podaci opisani su u odeljku 4.8 i 5.2, ali se ne može preporučiti primena u ovoj starosnoj populaciji.

Starije osobe:

Klinički podaci o upotrebi itakonazola kod starijih pacijenata su ograničeni. Preporučuje se primena leka kod starijih osoba samo ako se utvrdi da potencijalna korist prevazilazi potencijalne rizike. Generalno, treba uzeti u obzir izbor doze leka kod starijih pacijenata, jer se odražava na veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega, ili srca, prateće bolesti ili upotrebu drugih lekova (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Podaci o upotrebi oralno primenjenog itakonazola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. Kod pojedinih pacijenata sa renalnom insuficijencijom izloženost itakonazolu je potencijalno smanjena. Potreban je oprez prilikom primene leka u ovoj populaciji i prilagođavanje doze treba uzeti u obzir.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Podaci o upotrebi oralno primenjenog itakonazola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Potreban je oprez prilikom primene leka u ovoj populaciji (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Kanazol kapsule su kontraindikovane kod pacijenata koji su preosetljivi na itrakonazol ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav leka.
- Istovremena primena itrakonazola je kontraindikovana sa brojnim lekovima koji se metabolišu u jetri pomoću izoenzima CYP3A4. Istovremena primena itrakonazola sa ovim lekovima može dovesti do porasta koncentracije ovih lekova u krvi, što može dovesti do povećanja ili produženja terapijskih i neželjenih efekata u takvoj meri da se mogu pojaviti potencijalno ozbiljne situacije. Na primer, povećanje koncentracije nekih od ovih lekova u krvi mogu dovesti do produženja QT-intervalu i pojave ventrikularnih tahiaritmija uključujući i pojave *torsades de pointes*, potencijalno fatalne aritmije. Specifični primeri su navedeni u odeljku 4.5.
- Itrakonazol se ne sme koristiti kod pacijenata sa ventrikularnom disfunkcijom kao što je kongestivna srčana insuficijencija ili sa istorijom ove bolesti, izuzev kao terapija životno-ugrožavajućih ili drugih ozbiljnih infekcija (videti odeljak 4.4.);

Itrakonazol se ne sme koristiti za vreme trudnoće, osim ukoliko je infekcija životno-ugrožavajuća (videti odeljak 4.6.);

- Žene u reproduktivnom periodu prilikom primene leka itrakonazol treba da sprovedu preventivne mere kontracepcije. Efektivna kontracepcija treba da se nastavi sve do menstruacije nakon završetka terapije lekom itrakonazol.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Unakrsna preosetljivost

Nema podataka o postojanju unakrsne preosetljivosti između itrakonazola i ostalih antifungalnih azola. Potreban je oprez ukoliko se lek propisuje pacijentima preosetljivim na druge azole.

Dejstvo na srce

Studija u kojoj je itrakonazol intravenski primenjen kod zdravih dobrovoljaca, pokazala je prolazno, asimptomatsko smanjenje ejsione frakcije leve komore; dejstvo koje se gubi pre primene sledeće infuzije. Nepoznato je u kojoj meri se ovaj klinički nalaz može odnositi na oralnu formulaciju leka.

Itrakonazol poseduje negativno inotropno dejstvo i postoje izveštaji o kongestivnoj srčanoj insuficijenciji povezani sa njegovom primenom. Srčana insuficijencija je češće zabeležena u spontanim prijavama pri primeni ukupne dnevne doze od 400 mg itakonazola, nego pri primeni manjih dnevnih doza, sugerišući da se rizik za nastanak srčane insuficijencije povećava sa porastom dnevne doze itrakonazola.

Itrakonazol ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili onih sa srčanom insuficijencijom u anamnezi, sem ukoliko korist od njegove primene jasno ne prevazilazi rizik. U individualnoj proceni odnosa koristi/rizika potrebno je uzeti u obzir ozbiljnost indikacije, režim doziranja leka (npr. ukupna dnevna doza) i individualne faktore rizika za nastanak kongestivne srčane insuficijencije. Ti faktori rizika podrazumevaju srčana oboljenja, poput ishemijskih i valvularnih oboljenja miokarda; značajna oboljenja pluća, poput hronične obstruktivne bolesti pluća; bubrežnu insuficijenciju i ostala oboljenja povezana sa pojavom edema. Ovakve pacijente treba obavestiti o tome koji su znaci i simptomi kongestivne srčane insuficijencije, terapiju sprovoditi oprezno i pratiti da li tokom primene itrakonazola dolazi do pojave znakova i simptoma kongestivne srčane insuficijencije; ukoliko se pojave, terapiju treba prekinuti.

S obzirom da kalcijumski antagonisti mogu imati negativno inotropno dejstvo, njihovom primenom može doći do sumiranja ovog dejstva sa onim koje poseduje itrakonazol. Takođe, itrakonazol inhibira metabolizam kalcijumskih antagonista. Zbog toga je potrebno s oprezom istovremeno primeniti itrakonazol i kalcijumske antagoniste (videti odeljak 4.5), zbog povećanog rizika od kongestivne srčane insuficijencije.

Dejstvo na jetru

Tokom primene itrakonazola zabeleženi su veoma retki slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući i neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre. Većina ovih slučajeva odnosi se na pacijente koji su imali već postojeće oboljenje jetre, koji su uzimali lek za terapiju sistemskih infekcija, imali ostala značajna oboljenja i/ili su uzimali druge hepatotoksične lekove. Neki pacijenti nisu imali očigledne faktore rizika za nastanak hepatičkog oboljenja. Neki od ovih slučajeva pojavili su se tokom prvog meseca lečenja, a neki tokom prve nedelje. U slučaju upotrebe itrakonazola preporučuje se kontrola funkcije jetre. Potrebno je ukazati pacijentima na potrebu da obaveste svog lekara o pojavi znakova i simptoma koji ukazuju na pojavu hepatitisa, kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, slabost, abdominalni bol ili taman urin. Kod ovih pacijenata potrebno je lečenje odmah obustaviti i uraditi testove za utvrđivanje funkcije jetre.

Podaci o upotrebi oralno primenjenog itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre su ograničeni. Potreban je oprez prilikom primene leka u ovoj populaciji. Preporučuje se da se pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre koji koriste itrakonazol pažljivo prate. Preporučuje se da se produženo poluvreme eliminacije itrakonazola, zabeleženo u kliničkom ispitivanju pojedinačne oralne doze itrakonazol kapsula kod pacijenata sa cirozom, uzme u obzir prilikom odlučivanja da se započne terapija sa drugim lekovima koji se metabolišu pomoću izoenzima CYP3A4.

Kod pacijenata sa povišenim ili abnormalnim nivoima enzima jetre, sa aktivnom bolešću jetre ili pacijenti koji su imali oštećenje jetre izazvano korišćenjem hepatotoksičnih lekova, lečenje ne treba započinjati osim ukoliko je u pitanju ozbiljna ili životno-ugrožavajuća situacija gde očekivana korist prevazilazi rizik. Preporučuje se praćenje funkcije jetre kod pacijenata sa prethodno prisutnim oštećenjem funkcije jetre ili kod pacijenata koji su imali oštećenje jetre izazvano korišćenjem hepatotoksičnih lekova (videti odeljak 5.2).

Smanjen želudačni aciditet

U slučaju smanjene kiselosti želudačnog soka resorpcija itrakonazola je oslabljena. Kod pacijenata sa smanjenom kiselošću želuca, bilo od bolesti (npr. pacijenti sa ahlorhidrijom) ili zbog istovremene primene lekova (npr. pacijenti koji uzimaju lekove koji smanjuju kiselost želuca), preporučljivo je da se itrakonazol kapsule primene sa kiselim pićem (kao što je nedijetalna kola). Antifungalnu aktivnost treba pratiti i dozu itrakonazola povećati po potrebi. Pogledati odeljak 4.5.

Primena kod pedijatrijskih pacijenata

Klinički podaci o upotrebi itrakonazola u pedijatrijskoj populaciji uzrasta do 18 godina su ograničeni.

Primena kod gerijatrijskih pacijenata

Klinički podaci o upotrebi itrakonazola kod starijih pacijenata su ograničeni. Preporučuje se primena leka kod starijih osoba samo ako se utvrdi da potencijalna korist prevazilazi potencijalne rizike. Generalno, treba uzeti u obzir izbor doze leka kod starijih pacijenata, zbog uticaja veće učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega ili srčane funkcije, pridruženih bolesti ili upotrebe drugih lekova.

Oštećena funkcija bubrega

Raspoloživi podaci o oralnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega su ograničeni. Izloženost itrakonazolu može biti nešto manja kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Potreban je oprez prilikom primene leka u ovoj populaciji i prilagođavanje doze treba uzeti u obzir.

Gubitak sluha

Zabeleženi su slučajevi prolazanog ili trajanog gubitka sluha, kod pacijenata lečenih itrakonazolom. Kod nekih od ovih slučajeva istovremeno se primenjivao hinidin, što je kontraindikovano (videti odeljke 4.3 i 4.5). Gubitak sluha se obično povlači sa prekidom lečenja, ali kod nekih pacijenata može perzistirati.

Imunokompromitovani pacijenti

Kod nekih imunokompromitovanih pacijenata (npr. pacijenti sa neutropenijom, pacijenti sa AIDS-om ili transplantiranim organima) oralna bioraspoloživost itrakonazola može biti smanjena.

Pacijenti u trenutnoj životnoj opasnosti prouzrokovanoj sistemskim gljivičnim infekcijama

KANAZOL kapsule, zbog svojih farmakokinetičkih osobina (videti odeljak 5.2), se ne preporučuju u inicijalnom lečenju sistemskih gljivičnih infekcija koje ugrožavaju život pacijenta.

Pacijenti sa AIDS-om

Kod pacijenata sa AIDS-om koji su lečeni od sistemskih gljivičnih infekcija, kao što su sporotrihoza, blastomikoza, histoplazmoza ili kriptokokoza (meningealna ili nementingealna), kao i kod onih koji imaju rizik za nastanak relapsa, potrebno je da ordinirajući lekar razmotri da li postoji potreba za terapijom održavanja.

Neuropatija

Ukoliko tokom primene leka dođe do pojave neuropatije, koja se može povezati sa njegovom primenom, potrebno je obustaviti lečenje.

Cistična fibroza

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom, varijabilnost terapijskog nivoa itrakonazola je primećena sa doziranjem peroralnog rastvora itrakonazola u stacionarnom stanju primenom 2,5 mg / kg dva puta dnevno. Ravnotežne koncentracije > 250 nanograma / mL su postignute u približno 50% ispitanika starijih od 16 godina, ali kod nijednog pacijenta mlađeg od 16 godina. Ako pacijent ne reaguje na terapiju lekom Kanazol, treba razmotriti prelazak na alternativnu terapiju.

Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju da koriste ovaj lek.

Unakrsna rezistencija

Ukoliko se u slučaju sistemske kandidijaze sumnja na flukonazol-rezistentan soj *Candida spp.*, ne može se sa sigurnošću znati da li je osetljiv na itrakonazol, pa je neophodno testiranje osetljivosti soja pre početka upotrebe itrakonazola.

Potencijal za interakcije

Istovremena primena specifičnih lekova i itrakonazola može dovesti do promena u efikasnosti itrakonazola i/ili istovremeno primenjenih lekova, životno ugrožavajućih efekata i/ili iznenadne smrti. Lekovi koji su kontraindikovani, ne preporučuju se ili preporučuju se za upotrebu sa oprezom u kombinaciji sa itrakonazolom su navedeni u odeljku 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Itrakonazol se metaboliše uglavnom putem enzima citohrom CYP3A4. Ostale supstance koje ili imaju isti ovaj metabolički put ili menjaju aktivnost CYP3A4 mogu da utiču na farmakokinetiku itrakonazola. Slično tome, itrakonazol može modifikovati farmakokinetiku drugih supstanci koje imaju isti ovaj metabolički put. Itrakonazol je moćan inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-glikoproteina. Kada se istovremeno koristite lekovi i itrakonazol, preporučuje se da se ordinirajući lekar informiše o putu metabolizma tih lekova i eventualnoj potrebi za prilagođavanjem doze.

Lekovi koji smanjuju plazma koncentraciju itrakonazola

Lekovi koji smanjuju želudačni aciditet (npr. lekovi koji neutrališu kiselinu kao što su aluminijum hidroksid, supresori sekrecije želudačne kiseline kao što su antagonisti H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe) smanjuju resorpciju itrakonazola iz itrakonazol kapsula. Preporučuje se da se ovi lekovi koriste sa oprezom kada se istovremeno primenjuju sa itrakonazol kapsulama:

- Preporučuje se da se itrakonazol primenjuje sa kiselim pićem (kao što su nedijetalna kola) prilikom istovremene primene sa lekovima koji smanjuju želudačni aciditet.
- Preporučuje se da se lekovi za neutralisanje želudačne kiseline (npr. aluminijum hidroksid) primenjuju najmanje 1 sat pre ili 2 sata nakon uzimanja kapsula.

- Prilikom istovremene primene ovih lekova, preporučuje se da se prati antifungalna aktivnost i ukoliko je potrebno, poveća doza itrakonazola.

Istovremena primena itrakonazola sa potentnim induktorima enzima CYP3A4 može da smanji biološku raspoloživost itrakonazola i hidroksi-itakonazola, toliko da se efikasnost može u značajnoj meri smanjiti.

Primeri su:

- Antibakterijski lekovi: izoniazid, rifabutin (videti odeljak pod naslovom *Uticaj itrakonazola na povećanje plazma koncentracije drugih lekova*), rifampicin.
- Antikonvulzivi: karbamazepin (videti odeljak pod naslovom *Uticaj itrakonazola na povećanje plazma koncentracije drugih lekova*), fenobarbiton, fenitoin.
- Antivirusni lekovi: efavirenz, nevirapin.

Stoga, ne preporučuje se primena snažnih induktora enzima CYP3A4 sa itrakonazolom. Preporučuje se da treba izbegavati upotrebu ovih lekova od 2 nedelje pre početka i tokom lečenja lekom itrakonazol, osim ako korist prevazilazi rizik od potencijalnog smanjenja efikasnosti itrakonazola. Prilikom istovremene primene ovih lekova, preporučuje se da se prati antifungalna aktivnost i ukoliko je potrebno, poveća doza itrakonazola.

Lekovi koji povećavaju plazma koncentraciju itrakonazola

Potentni inhibitori enzima CYP3A4 mogu da povećaju bioraspoloživost itrakonazola. Primeri su:

- Antibakterijski lekovi: ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin,
- Antivirusni lekovi: ritonavir-pojačan darunavir, ritonavir-pojačan fosamprenavir, indinavir (videti odeljak pod naslovom *Uticaj itrakonazola na povećanje plazma koncentracije drugih lekova*), ritonavir (videti takođe odeljak pod naslovom *Uticaj itrakonazola na povećanje plazma koncentracije drugih lekova*) i telaprevir.

Preporučuje se da se ovi lekovi koriste sa oprezom kada se primenjuju sa itrakonazol kapsulama. Preporuka je da se pacijentima koji moraju da primenjuju itrakonazol istovremeno sa potentnim inhibitorima CYP3A4 pažljivo prate znaci ili simptomi povećanja ili produženog farmakološkog efekta itrakonazola i ukoliko se smatra da je neophodno, smanji doza itrakonazola. Kada je potrebno, preporučuje se određivanje koncentracije itrakonazola u plazmi.

Uticaj itrakonazola na povećanje plazma koncentracije drugih lekova

Itrakonazol i njegov glavni metabolit, hidroksi-itakonazol, mogu da inhibiraju metabolizam lekova koji se metabolišu putem enzima citohrom CYP3A4 i mogu da inhibiraju transport leka putem P-glikoproteina, što može dovesti do povećanja plazma koncentracija ovih lekova i/ili njihovih aktivnih metabolita kada se primenjuju sa itrakonazolom. Povišene koncentracije u plazmi ovih lekova mogu povećati ili produžiti njihove terapijske efekte, a samim tim i povećati učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija. Lekovi koji se metabolišu putem enzima CYP3A4, a za koje se zna da produžuju QT interval mogli bi biti kontraindikovani sa itrakonazolom, jer kombinacija može dovesti do ventrikularnih tahiaritmija, uključujući pojave *torsade de pointes*, potencijalno fatalne aritmije. Posle završene terapije, koncentracije itrakonazola u plazmi su toliko smanjene da se nakon 7 do 14 dana, u zavisnosti od primenjene doze i dužine trajanja terapije, skoro ne mogu detektovati. Kod pacijenata sa cirozom jetre, ili kod pacijenata koji primaju CYP3A4 inhibitore, koncentracije itrakonazola u plazmi opadaju postepeno. Ovo je posebno važno kada se započinje terapija lekovima na čiji metabolizam utiče itrakonazol.

Interakcije sa lekovima su kategorizovane na sledeći način:

- "Kontraindikovana": Ni pod kojim okolnostima se lek ne primenjuje sa itrakonazolom, čak i do dve nedelje posle prekida terapije sa itrakonazolom.
- "Ne preporučuje se": Preporučuje se da upotrebu leka treba izbegavati u toku terapije itrakonazolom i do dve nedelje posle prestanka terapije sa itrakonazolom, osim ako korist prevazilazi potencijalno veći rizik od pojave neželjenih efekata. Ako se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se kliničko praćenje znaka i simptoma povećanog ili produženog terapijskog efekta ili neželjenih efekata ovih lekova i po potrebi, smanjiti dozu ili prekinuti terapiju. Kada je potrebno, preporučuje se određivanje koncentracije ovih lekova u plazmi.

- "Upotreba sa oprezom": Preporučuje se pažljivo praćenje kada se lek primenjuje sa itrakonazolom. Po istovremenoj primeni, preporuka je da se pažljivo prate znaci ili simptomi povećanja ili produženog farmakološkog efekta ovih lekova i ukoliko se smatra da je neophodno, smanji doza leka. Kada je potrebno, preporučuje se određivanje koncentracije ovih lekova u plazmi.

Primeri lekova kod kojih može doći do povećanja plazma koncentracije pod uticajem itrakonazola, predstavljeni su po klasama lekova sa savetima u vezi sa istovremenom primenom sa itrakonazolom:

Klasa lekova	Kontraindikovani lekovi	Ne preporučuje se	Upotreba sa oprezom
Alfa blokatori		tamsulosin	
Analgetici	levacetilmetadol (levometadil), metadon	fentanil	alfentanil, buprenorfin (intravenski i sublingvalni), oksikodon, sufentanil
Antiarritmici	dizopiramid, dofetilid, dronedaron, hinidin		digoksin
Antibakterijski lekovi	telitromicin, kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega ili ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre	rifabutin ^a	telitromicin
Antikoagulanti i antitrombocitni lekovi	ticagrelor	apiksaban, rivaroksaban	kumarini, cilostazol, dabigatran
Antikonvulzivi		karbamazepin ^a	
Antidiabetici			repaglinid, saksagliptin
Antihelmintici i antiprotozoici	halofantrin		prazikvantel
Antihistaminici	astemizol, mizolastin, terfenadin		bilastin, ebastin
Antimigrenici	ergot alkaloidi, kao što su dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)		eletriptan
Antineoplastici	irinotekan	aksitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabektedin	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotinib, gefitinib, imatinib, iksabepilon, lapatinib, ponatanib, trimetreksat, vinka alkaloidi
Antipsihotici, anksiolitici i hipnotici	lurasidon, midazolam (oralna formulacija), pimoqid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam (intravenski), perospiron, kvetiapin, ramelteon, risperidon
Antivirolici		simeprevir	maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sakvinavir
Beta blokatori			nadolol
Blokatori kalcijumskih kanala	bepiridil, felodipin, lerkandipin, nizoldipin		ostali dihidropiridini uključujući verapamil
Kardiovaskularni lekovi,	ivabradin, ranolazin	aliskiren, sildenafil,	bosentan,

miorelaksansi		u terapiji plućne hipertenzije	riociquat
Diuretici	eplerenon		
Gastrointestinalni lekovi	cisaprid, domperidon		aprepitant,
Imunosupresivi		everolimus	budesonid, ciklesonid, ciklosporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamicin (poznat i kao sirolimus), takrolimus, temsirolimus
Lekovi za regulisanje nivoa lipida u krvi	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
Lekovi za respiratorni sistem		salmeterol	
SSRIs, Triciklični i slični antidepresivi			reboksetin
Urološki lekovi	fesoterodin, sa umerenim do teškim oštećenjem bubrega, ili umerenim do teškim oštećenjem jetre, solifenacin, sa teškim oštećenjem bubrega ili umerenim do teškim oštećenjem jetre	darifenacin, vardenafil	fesoterodin, imidafenacin, oksibutinin, sildenafil (terapija impotencije kod muškarca), solifenacin, tadalafil, tolterodin
Ostalo	kolhicin, kod pacijenata sa renalnom i hepatičnom insuficijencijom	kolhicin, konivaptan, tolvaptan	alitretinoin (oralna formulacija), cinakalcet, mozavaptan
a Videti odeljak <i>Lekovi koji smanjuju plazma koncentraciju itrakonazola</i>			
b Videti odeljak <i>Lekovi koji povećavaju plazma koncentraciju itrakonazola</i>			

Uticao itrakonazola na smanjenje plazma koncentracije drugih lekova

Istovremena primena itrakonazola sa nesteroidnim antiinflamatornim lekom meloksikam može prouzrokovati smanjenje plazma koncentracije meloksikama. Preporučuje se da se meloksikam istovremeno primenjuje sa itrakonazolom sa oprezom, kao i da se prate njegovi terapijski i neželjeni efekti. Ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu leka meloksikam.

Pedijatrijska populacija

Studije koje proučavaju interakcije su se sprovodile kod odraslih ljudi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kanazol se ne sme koristiti tokom trudnoće, izuzev kao terapija kada je pacijent u životnoj opasnosti gde potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus (videti odeljak 4.3.).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3.).

Iskustvo o upotrebi itrakonazola u trudnoći je ograničeno. U postmarketinškom periodu zabeleženi su slučajevi kongenitalnih malformacija. Slučajevi su uključivali skeletne, urogenitalne, kardiovaskularne, malformacije, malformacije na oku, kao i malformacije na hromozomima i multiple malformacije. U navedenim slučajevima nije utvrđena uzročno-posledična veza sa primenom itrakonazola.

Epidemiološki podaci o izloženosti itrakonazolu tokom prvog trimestra trudnoće - na kratkotrajnoj terapiji vulvovaginalne kandidijaze - nisu pokazali povećan rizik od malformacija u poređenju sa onima koji nisu bili izloženi bilo kakvom teratogenom uticaju.

Žene u reproduktivnom periodu:

Kod žena u fertilnom dobu preporučuje se upotreba kontraceptivnih mera predostrožnosti. Efikasna kontracepcija treba da se nastavi sve do menstruacije nakon završetka terapije itrakonazolom.

Period dojenja:

Veoma mala količina itrakonazola se izlučuje u mleko. Očekivana korist terapije itrakonazolom mora biti veća od potencijalnog ispoljavanja neželjenih efekata leka na detetu. U slučaju sumnje, majka ne treba da doji dok je na terapiji sa itrakonazolom.

Plodnost

Kod pacova, itrakonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženke u dozama koje su pokazale znake opšte toksičnosti (videti odeljak 5.3). Efekat kod ljudi nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju itrakonazola na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama. Prilikom upravljanja vozilom ili rada na mašinama treba uzeti u obzir neželjene reakcije koje se mogu pojaviti u nekim slučajevima, kao što su vrtoglavica, poremećaj vida i gubitak sluha (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažeti prikaz bezbednosnog profila itrakonazola

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek itrakonazol kapsule zabeležene u kliničkim ispitivanjima i/ili spontanom prijavljivanjem su glavobolja, abdominalni bol i mučnina. Najozbiljnije neželjene reakcije su ozbiljne alergijske reakcije, srčana insuficijencija/kongestivna srčana insuficijencija/plućni edem, pankreatitis, ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući i neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre) i ozbiljne kožne reakcije. Pogledajte odeljak *Tabelarni prikaz neželjenih reakcija* sa podacima o učestalosti i svim zabeleženim neželjenim reakcijama. Pogledajte odeljak 4.4 za dodatne informacije o drugim ozbiljnim neželjenim efektima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o neželjenim reakcijama u tabeli su zabeleženi u otvorenim i dvostruko slepim kliničkim studijama koje su uključivale 8499 pacijenata koji su primali itrakonazol kapsule u terapiji dermatomikoza ili onihomikoza, kao i kroz spontana prijavljivanja.

Tabela ispod predstavlja neželjena dejstva koja su klasifikovana prema sistemima organa. Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava su definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$) i veoma retka ($< 1/10.000$).

Neželjene reakcije	
Infekcije i infestacije	
povremeno	Sinusitis, infekcije gornjih respiratornih puteva, rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
retko	Leukopenija
Poremećaji imunskog sistema	
povremeno	Hipersenzitivnost*
retko	Serumska bolest, anafilaktične reakcije, angioneurotski edem
Poremećaji metabolizma i	

ishrane	
retko	hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	
često	Glavobolja
retko	Tremor, Parestezija, hipoastezija, dizgezija
Poremećaji oka	
retko	Poremećaji vida (uključujući zamućen vid i diplopiju)
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	
retko	Prolazni ili trajni gubitak sluha*, Tinitus (Zujanje u ušima)
Kardiološki poremećaji	
retko	Kongestivna srčana insuficijencija*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
retko	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	
često	Abdominalni bol, mučnina
povremeno	Dijareja, povraćanje, konstipacija, dispepsija, flatulencija
retko	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
povremeno	Abnormalana funkcija jetre
retko	Ozbiljna hepatotoksičnost (uključujući neke slučajeve fatalne akutne insuficijencije jetre)*, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
povremeno	Urtikarija, osip, pruritus
retko	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, <i>Erythema Multiforme</i> , eksfolijativni dermatitis, leukocitoklastični vaskulitis, alopecija, fotosenzitivnost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
retko	Polakiurija (učestalo mokrenje)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
povremeno	Poremećaji menstrualnog ciklusa
retko	Eretilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
retko	Edem
Ispitivanja	
retko	povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi

*pogledati odeljak 4.4

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene itraconazol kapsula je procenjena kod 165 pedijatrijskih pacijenata starosti od 1 do 17 godina, koji su učestvovali u 14 kliničkih ispitivanja (4 dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije; 9 otvorenih studija i 1 studija započeta kao otvorena studija posle koje je usledila dvostruko-slepa faza studije). Ovi pacijenti dobijali su najmanje jednu dozu itraconazol kapsula za lečenje gljivičnih infekcija i na taj način su obezbeđeni podaci o bezbednosti primene.

Na osnovu bezbednosnih podataka objedinjenih iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek u pedijatrijskoj populaciji su: 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%). Generalno, priroda neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji je sličnakaod kod odraslih ispitanika, ali učestalost je veća kod pedijatrijskih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Generalno, neželjeni efekti zabeleženi pri predoziranju su isti kao i neželjeni efekti koji se javljaju prilikom terapije itraconazolom. (Pogledati odeljak 4.8)

Terapija

U slučaju predoziranja, terapija je simptomatska. Po potrebi može se primeniti aktivni ugalj. Itraconazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Ne postoji specifični antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antimikotici za sistemsku primenu, derivati triazola

ATC šifra: J02AC02

Mehanizam dejstva

Itraconazol inhibira 14 α -demetilazu gljivica, što dovodi do smanjenja ergosterola i poremećaja sinteze membrane gljivica.

PK / PD odnos

Odnos PK / PD za itraconazol, i za triazole uopšte, je slabo shvaćeno.

Itraconazol, derivat triazola, je antimikotik sa širokim spektrom dejstva.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na azole se uglavnom javlja polako i često je rezultat nekoliko genetskih mutacija. Opisani mehanizmi su:

- prevelika ekspresija gena ERG11, koji kodira ciljani enzim 14 α -demetilazu,
- tačkaste mutacije gena ERG11 koje dovode do smanjenog afiniteta ciljane 14 α -demetilaze za itraconazol, i/ili
- prevelika ekspresija transportera koja vodi do pojačanog efluksa iz ćelije gljivice.

Unakrsna rezistencija između različitih lekova iz grupe azola primećena je kod *Candida spp.*, iako rezistencija na jednog pripadnika klase ne podrazumeva rezistenciju i na druge azole. Prijavljeni su sojevi *Aspergillus fumigatus* rezistentni na itraconazol.

Granične vrednosti MIC

Određivanje Granične vrednosti za *Candida* vrstu je u postupku pripreme.

<i>Aspergillus species</i> ¹	MIC granična vrednost (mg/mL)	
	≤S (osetljiv)	>R (rezistentan)
<i>A. flavus</i>	1	2
<i>A. fumigatus</i>	1	2
<i>A. nidulans</i>	1	2
<i>A. terreus</i>	1	2
<i>A. niger</i>	Nedovojno dokaza	
Granične vrednosti nevezano za vrstu ²	Nedovojno dokaza	

¹Preporučuje se monitoring koncentracija itraconazola kod pacijenata oboljelih od gljivične infekcije
²Vrednosti MIC za izolate *A. niger* i *A. versicolor* su generalno veće od onih za *A. fumigatus*. Nije poznato da li ovo dovodi do lošeg kliničkog odgovora.

Prevalenca stečene rezistencije može se razlikovati geografski i vremenom za odabrane vrste, a poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, posebno kada se leče teške infekcije. Po potrebi treba tražiti savet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije u pitanju.

In vitro osetljivost gljivica na itraconazol zavisi od veličine inokuluma, temperature inkubacije, faze rasta gljivica i korišćene hranljive podloge. Iz ovih razloga, minimalna inhibitorna koncentracija itraconazola može se značajno razlikovati. Osetljivost gljivica bazirana je na MIC₉₀ <1 mg itraconazol/L i prikazana je u donjoj tabeli. Ne postoji korelacija između *in vitro* osetljivosti i kliničke efikasnosti.

Najčešće osetljive vrste
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>

<i>Sporothrix schenckii</i>
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može da bude problem
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida guilliermondi</i> ³
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
Scopulariopsis spp.

¹ Ovi mikroorganizmi se mogu sresti kod pacijenata koji su se vratili sa putovanja van Evrope

² Prijavljeni su sojevi *Aspergillus fumigatus* rezistentni na itraconazol.

³ Prirodno intermedijarne osetljivosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Osnovne farmakokinetičke karakteristike:

Maksimalna plazma koncentracija itraconazola se postiže u roku od 2 do 5 sati nakon oralne primene. Kao posledica nelinearne farmakokinetike, itraconazol se akumulira u plazmi tokom višestrukog doziranja. Koncentracija u stanju ravnoteže se generalno postiže u roku od oko 15 dana, sa C_{max} vrednostima 0,5 mikrograma/mL, 1,1 mikrograma/mL i 2,0 mikrograma/mL nakon oralne primene 100 mg jednom dnevno, 200 mg jednom dnevno i 200 mg dva puta dnevno, redom. Terminalno poluvreme eliminacije itraconazola se kreće od 16 do 28 sati nakon pojedinačne doze leka i povećava se od 34 do 42 sata prilikom ponovljenog doziranja. Posle završene terapije, koncentracije itraconazola u plazmi se smanjuju toliko da se za 7 do 14 dana, u zavisnosti od primenjene doze i dužine trajanja terapije, skoro ne mogu detektovati. Srednja vrednost ukupnog plazma klirensa itraconazola nakon intravenske primene je 278 mL/min. Itraconazol klirens opada pri većim dozama zbog zasićenosti hepatičnog metabolizma.

Resorpcija:

Nakon oralne primene, itraconazol se brzo resorbuje. Maksimalna koncentracija nepromenjenog leka u plazmi postiže se u roku od 2 do 5 sati nakon oralne primene kapsula. Apsolutna biološka raspoloživost itraconazola iznosi oko 55 %. Oralna biološka raspoloživost je najveća kada se kapsule uzimaju odmah nakon glavnog obroka.

Resorpcija itraconazola je smanjena kod osoba sa smanjenom kiselošću želuca, kao što su osobe koje su uzimale lekove koji smanjuju sekreciju želudačne kiseline (npr. antagonisti H_2 receptora, inhibitori protonske pumpe) ili kod osoba sa ahlorhidrijom izazvanom određenom bolešću (videti odeljke 4.4 i 4.5). Resorpcija itraconazola kod ovih osoba u uslovima bez hrane se povećava kada se kapsule primene sa kiselim pićem (kao što su nedijetna kola). Kada su se itraconazol kapsule primenile u pojedinačnoj dozi od 200 mg, u uslovima bez hrane sa nedijetnom kolom posle predhodne terapije lekom ranitidin, antagonistom H_2 -receptora, resorpcija itraconazola je bila uporediva sa resorpcijom itraconazola kada se kapsule primenjuju same. (Videti odeljak 4.5).

Izloženost itraconazola je manja sa formulacijom kapsule u poređenju sa oralnim rastvorom kada se primenjuje ista doza leka (videti odeljak 4.4)

Distribucija:

Itrakonazol se u visokom stepenu vezuje za protein plazme (99,8%) i to uglavnom za albumine (99,6% za hidroksi-metabolit). Takođe ima i značajan afinitet za lipide. Samo 0.2 % itrakonazola u plazmi je prisutno u slobodnom obliku. Itrakonazol ima veliki prividni volumen distribucije (>700 L), što ukazuje na njegovu obimnu distribuciju u tkiva: koncentracije u plućima, bubrezima, jetri, kostima, želucu, slezini i mišićima su dva do tri puta veće u odnosu na koncentracije koje lek postiže u plazmi i preuzimanje leka u keratinska tkiva, posebno u kožu, je do četiri puta veće u odnosu na koncentracije leka u plazmi. Efikasnost kod infekcija cerebrosposinalne tečnosti je dokazana, iako je koncentracija leka u cerebrosposinalnoj tečnosti mnogo manja nego u plazmi.

Metabolizam:

Itrakonazol se u velikoj meri metaboliše preko jetre i tada nastaju brojni metaboliti. *In vitro* studije su pokazale da je CYP3A4 glavni enzim u metabolizmu itrakonazola. Jedan od glavnih metabolita je hidroksi-itakonazol, čija se antifungalna aktivnost u *in vitro* uslovima može porediti sa itrakonazolom; koncentracija hidroksi-itakonazola u plazmi je oko dva puta veća u odnosu na koncentraciju itrakonazola.

Eliminacija:

Itrakonazol se eliminiše uglavnom kao inaktivni metabolit putem urina (35%) i putem fecesa (54%), u toku jedne nedelje, nakon primene doze u obliku oralnog rastvora. Procenjuje se da se manje od 1% od intravenske doze itrakonazola i aktivnog metabolita hidroksi-itakonazola eliminiše putem bubrega. Eliminacija fecesom nepromenjenog leka varira između 3-18% od doze.

Kako je redistribucija itrakonazola iz keratinoznih tkiva zanemarljiva, eliminacija itrakonazola iz ovih tkiva je povezana sa regeneracijom epiderma. Suprotno plazmi, koncentracija u koži perzistira 2 do 4 nedelje nakon prekida tretmana od 4 nedelje, a koncentracija u keratinu nokta - gde se itrakonazol može detektovati već 1 nedelju nakon početka lečenja perzistira najmanje šest meseci posle završetka tromesečnog tretmana.

Posebne populacije

Oštećena funkcija jetre

Itrakonazol se uglavnom metaboliše u jetri. Farmakokinetička studija je sprovedena sa šest zdravih ispitanika i 12 pacijenata sa cirozom jetre; obe grupe su dobile pojedinačnu dozu itrakonazola od 100 mg. Zabeležena je statistički značajno smanjenje u prosečnoj vrednosti C_{max} (47%) i dvostruki porast poluvremena eliminacije itrakonazola (37 ± 17 u odnosu na 16 ± 5 sati) kod pacijenata sa cirozom u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Međutim, ukupna izloženost itrakonazolu, na osnovu PIK, bila je slična kod pacijenata sa cirozom jetre i zdravih osoba.

Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj primeni itrakonazola kod pacijenata sa cirozom jetre (Videti odeljak 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci o oralnoj upotrebi itrakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega su ograničeni. Farmakokinetička studija, u kojoj se primenjivala pojedinačna doza itrakonazola od 200 mg (četiri doze od 50 mg) je sprovedena u tri grupe pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uremija: n=7, hemodijaliza: n=7, a kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza: n=5). Kod uremičnih ispitanika sa srednjim klirensom kreatinina $13 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, izlaganje itrakonazolu, na osnovu PIK, bilo je neznatno smanjeno u poređenju sa parametrima kod zdravih ispitanika. Ova studija nije pokazala nikakav značajan efekat hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize na farmakokinetiku itrakonazola (T_{max} , C_{max} , a PIK_{0-8h}). Poređenje plazma koncentracije i vremenskih profila pokazali su široke varijacije među ispitanicima u sve tri grupe.

Posle pojedinačne intravenske doze, srednje vrednosti terminalnog poluvremena eliminacije itrakonazola kod pacijenata sa blagim (definisano u ovoj studiji kao CL_{KR} 50-79 mL/min), umerenim (definisano u ovoj studiji kao CL_{KR} 20-49 mL/min), i teškim oštećenjem bubrega (definisano u ovoj studiji kao CL_{KR} <20 mL/min) su slične sa vrednostima zabeleženim kod zdravih ispitanika (srednje vrednosti u opsegu od 42-49 sati kod pacijenata sa oštećenjem bubrega u poređenju sa 48 sati kod zdravih ispitanika). Ukupna izloženost

itakonazolu, na osnovu PIK, je bila smanjena kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem bubrega za oko 30%, tj. 40%, u poređenja sa podacima kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj primeni itakonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Dijaliza nema nikakav uticaj na poluvreme eliminacije ili klirens itakonazola ili hidroksi-itakonazola. (Videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici itakonazola u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni. Sprovedene su kliničke farmakokinetičke studije kod dece i adolescenata uzrasta od 5 meseci do 17 godina u kojima se primenjivao itakonazol kao kapsula, oralni rastvor ili intravenska formulacija. Pojedinačne doze leka u kapsuli i oralnog rastvora su bile u rasponu od 1,5 do 12,5 mg/kg/dan, primenjene jednom dnevno ili dva puta dnevno. Intravenska formulacija je bila primenjena ili kao jednokratna infuzija u dozi 2,5 mg/kg, ili kao infuzija 2,5 mg/kg jednom dnevno ili dva puta dnevno. Za iste dnevne doze, pri doziranju dva puta dnevno u poređenju sa pojedinačnom dnevnom dozom, obezbeđuju maksimalnu i minimalnu koncentraciju uporedivu sa pojedinačnim dnevnim doziranjem kod odraslih. Nisu zabeležene značajne razlike između različitih starosnih grupa posmatrajući PIK i ukupni klirens itakonazola, ali je primećena slaba povezanost između starosnih grupa i volumena distribucije, C_{max} i terminalne konstante eliminacije itakonazola. Prividni klirens itakonazola i volumen distribucije zavise od telesne mase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije akutne toksičnosti sa itakonazolom kod miševa, pacova, zamoraca i pasa ukazuju na široku bezbednosnu granicu. Istraživanja sub (hronične) oralne toksičnosti kod pacova i pasa otkrila su nekoliko ciljnih organa ili tkiva: nadbubrežni korteks, jetra i mononuklearni fagocitni sistem, kao i poremećaje lipidnog metabolizma koji se prikazuju kao ćelije ksantoma u različitim organima.

Pri velikim dozama leka, histološka ispitivanja korteksa nadbubrežne žlezde pokazala su reverzibilno oticanje sa ćelijskom hipertrofijom zona retikularisa i fascikulata, koja je ponekad bila povezana sa stanjivanjem zone glomeruloze. Reversivne promene u jetri su pronađene u velikim dozama. Primećene su male promene u sinusoidnim ćelijama i vakuolaciji hepatocita, ukazujući na ćelijsku disfunkciju, ali bez vidljivog hepatitisa ili hepatocelularne nekroze. Histološke promene mononuklearnog fagosistema uglavnom su karakterisale makrofage sa povećanim proteinskim materijalom u različitim parenhimskim tkivima.

Nema indicija koje ukazuju na o mutageni potencijal itakonazola.

Itrakonazol nije primarni kancerogen kod pacova ili miševa. Međutim, kod mužjaka pacova, postojala je veća incidenca sarkoma mekog tkiva, što se pripisuje povećanju ne-neoplastičnih, hroničnih inflamatornih reakcija vezivnog tkiva kao posledica povećanih nivoa holesterola i holesteroze u vezivnom tkivu.

Nema dokaza o primarnom uticaju na plodnost pri liječenju itakonazolom. Utvrđeno je da itakonazol u većim dozama može dovesti do povećanja toksičnosti gravidnih ženki, embriotoksičnosti i teratogenost kod pacova i miševa. Kod pacova teratogenost se ispoljavala u vidu glavnih skeletnih defekata; kod miševa, se ispoljavala od encefalocela i makroglosije.

Pokazano je da itakonazol prelazi placentu kod pacova.

Kod mladih pasa primećena je značajno smanjena gustina kostiju nakon hronične upotrebe itakonazola.

U tri toksikološke studije sprovedene na pacovima, itakonazol je indukovao defekte kostiju. Inducirani defekti uključivali su smanjenu aktivnost koštane ploče, proređivanje zona kompakte velikih kostiju i povećana lomljivost kostiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hipromeloza,
Bazni butil-metakrilat kopolimer;
Saharoza,
Polietilenglikol 20000

Sastav kapsule

Kapa kapsule:

Titan-dioksid,
Želatin,
Sunset yellow (E 110)
Quinoline yellow (E 104)

Telo kapsule:
Želatin,
Titan-dioksid,
Sunset-yellow (E 110)
Quinoline yellow (E 104)

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine za proizvod u originalnom pakovanju.
Lek ne koristiti po isteku roka označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.
Lek čuvati van vidokruga i domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kanazol, kapsule tvrde, 10 x 100 mg

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 5 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

Kanazol, kapsule tvrde, 5 x 100 mg

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 5 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD

Bulevar oslobođenja 97

Beograd-Voždovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Kanazol, kapsule tvrde, 10 x 100 mg: 515-01-03694-18-001 od 29.05.2019.

Kanazol, kapsule tvrde, 5 x 100 mg: 515-01-03695-18-001 od 29.05.2019.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Kanazol, kapsule tvrde, 10 x 100 mg

Datum prve dozvole: 23.11.1994.

Datum obnove dozvole: 29.05.2019.

Kanazol, kapsule tvrde, 5 x 100 mg

Broj prve dozvole: 06.12.2017.

Datum obnove dozvole: 29.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.