

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CLADOSOL 100 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 kapsel sisaldab 100 mg itrakonasooli.
INN. *Itraconazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 195 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel
Piklik, punane, läbipaistmatu želatiin-kõvakapsel (0-suurus)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Itrakonasooli suhtes tundlike seeninfektsioonide ravi:
vulvovaginaalne kandidiaas, orofarüingeaalne kandidiaas, *Pityriasis versicolor*,
dermatomükoosid, fungaalne keratiit, onühhomükoos.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Vulvovaginaalne kandidiaas:
200 mg hommikul ja 200 mg õhtul 1 päeva jooksul või
200 mg 1 kord ööpäevas 3 päeva jooksul.

Orofariingeaalne kandidiaas:
100 mg 1 kord ööpäevas 2 nädala jooksul.

Pityriasis versicolor:
200 mg 1 kord ööpäevas 1 nädala jooksul.

Dermatomükoosid
100 mg 1 kord ööpäevas 2-4 nädala jooksul.

Tinea corporis/cruris:
200 mg 1 kord ööpäevas 1 nädala jooksul.

Tinea pedis/manus:

200 mg 2 korda ööpäevas 1 nädala jooksul.

Fungaalne keratiit:

200 mg 1 kord ööpäevas 3 nädala jooksul.

Onühhomükoos:

Pulssravi:

Varbaküünte seeninfektsioon koos või ilma sõrmeküünte seeninfektsioonita:

200 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul, järgneb 3-nädalane paus, kokku 3 korda.

Sõrmeküünte seeninfektsioon:

200 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva jooksul, järgneb 3-nädalane paus, kokku 2 korda.

või

200 mg 1 kord ööpäevas 3 kuud.

Lapsed

Kliinilised andmed itrakonasooli kapslite kasutamise kohta lastel on piiratud. Itrakonasooli kapsleid ei soovitata lastel kasutada, välja arvatud juhul, kui loodetav kasu kaalub üle võimalikud riskid (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Kliinilised andmed itrakonasooli kapslite kasutamise kohta eakate (üle 65 aasta vanused) on piiratud. Itrakonasooli kapsleid on soovitatav eakatel kasutada vaid juhul, kui loodetav kasu kaalub üle võimalikud riskid. Üldiselt on soovitatav kaaluda eakatele patsientidele annuse valimist, mis võtab arvesse maksa-, neeru- või südamefunktsiooni languse ning kaasuva haiguse või muude ravimitega seotud ravi mõju. (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Andmed suukaudse itrakonasooli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on piiratud. Ravimit tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Andmed suukaudse itrakonasooli kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Mõnedel neerupuudulikkusega patsientidel võib itrakonasooli ekspositsioon olla väiksem. Ravimit tuleb neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult ja kaaluda võib annuse muutmist (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Itrakonasooli kapslid on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb sisse võtta vahetult pärast sööki.

Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Cladosol kapsleid ei tohi manustada patsientidele, kellel esinevad ventrikulaarse funktsioonihäire tunnused, nagu südame paispuudulikkus (CHF) või kel on anamneesis CHF, välja arvatud eluohtlike või muude tõsiste infektsioonide raviks (vt lõik 4.4).

- Cladosol kapsleid ei tohi kasutada raseduse ajal (välja arvatud eluohtlikud olukorrad) (vt lõik 4.6).
Itrakonasooli kasutavad fertiilses eas naised peavad rakendama kontratseptiivseid ettevaatusabinõusid. Efektiivset kontratseptsiooni tuleb jätkata kuni esimese menstruatsioonini pärast itrakonasoolravi lõppu.
- Itrakonasooli ja mitme CYP3A4 substraadi samaaegne manustamine on vastunäidustatud. (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Sellisteks ravimiteks on:

Analgeetikumid; anesteetikumid		
Tungaltera alkaloidid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergometriin)		
Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; mükobakterite vastased ja seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks		
Isavukonasool		
Ussnugiliste vastased ained; algloomade vastased ained		
Halofantriin		
Antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks		
Astemisool	Misolastiin	Terfenadiin
Kasvajavastased ained		
Irinotekaan		
Tromboosivastased ained		
Dabigatraan	Tikagreloor	
Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks		
Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (koos dasabuviiriga või ilma)		
Kardiovaskulaarne süsteem (reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; hüpertensioonivastased ained; beetablokaatorid; kaltsiumikanali blokaatorid; südamehaiguste ravi; diureetikumid)		
Aliskireen	Dronedaroon	Nisoldipiin
Bepридиil	Eplerenoon	Kinidiin
Disopüramiid	Ivabradiin	Ranolasiin
Dofetiliid	Lerkanidipiin	Sildenafil (kopsuarteri hüpertensioon)
Seedetrakti toimivad ravimid, sh kõhulahtisuse, soolepõletiku ja –infektsiooni vastased ained; oksendamis- ja iiveldusvastased ained; kõhukinnisuse vastased ravimid; seedetrakti funktsionaalsete häirete ravimid		
Tsisapriid	Domperidoon	Naloksegool
Lipiidisaldust muutvad ained		
Lovastatiin	Lomitapiid	Simvastatiin

Psühhoanaleptikumid; psühhooleptikumid (nt antipsühhootilised ained, anksiolüütikumid ja uinutid)		
Lurasidoon	Pimosiid	Sertindool
Midasolaam (suukaudne)	Kvetiapiin	Triasolaam
Uroloogias kasutatavad ained		
Avanafiil	Darifenatsiin	Solifenatsiin (raske neerukahjustusega või mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel)
Dapoksetiin	Fesoterodiin (mõõduka või raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel)	Vardenafiil (üle 75-aastastel patsientidel)
Mitmesugused ravimid ja muud ained		
Kolhitsiin (neeru- või maksakahjustusega patsientidel)	Eliglustaat (patsientidel, kes on aeglased CYP2D6 metaboliseerijad (PM), keskmised CYP2D6 metaboliseerijad (IMs) või ulatuslikud CYP2D6 metaboliseerijad (EM), kes kasutavad tugevat või mõõdukat CYP2D6 inhibiitorit).	

Itrakonasooli samaaegsel manustamisel võivad nende ravimite kõrgeenenud plasmakontsentratsioonid põhjustada nii ravitoimete tugevnemist kui ka potentsiaalselt raskeid kõrvaltoimeid, mille tagajärjeks võib olla kriitilisse olukorda sattumine. Näiteks võivad teatavate ravimite kõrgeenenud plasmakontsentratsioonid põhjustada QT intervalli pikenedamist ja ventrikulaarset tahhüarütmia, sh *torsades de pointes*'i, arütmia eluohtliku vormi esinemist. Ravimid, mis on vastunäidustatud ja mida ei tohi kasutada või tohib kasutada ettevaatusega, on loetletud lõigus 4.5.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgida tuleb seenevastaste ainete korrektse kasutamise kohalikke ravijuhiseid (vt lõik 5.1).

Ristuv ülitundlikkus

Andmed itrakonasooli ja teiste asoolide ristuva ülitundlikkuse kohta on piiratud. Patsientide puhul, kellel esineb ülitundlikkust teiste asoolide suhtes, tuleb itrakonasooli väljakirjutamisel olla ettevaatlik.

Kardiaalsed toimed

Uuringus, milles manustati itrakonasooli veenisiseselt tervetele vabatahtlikele, täheldati vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni mõõduvat, sümptomiteta vähenemist, mis taandus enne järgmist infusiooni. Nende leidude kliiniline tähendus seoses suukaudsete ravimvormidega ei ole teada.

On tõestatud, et itrakonasool omab negatiivset inotropset toimet ja temaga on kaasnenud teated südame paispuudulikkusest. Südamepuudulikkust registreeriti sagedamini 400 mg

ööpäevaste koguannuste spontaansete teadete puhul kui väiksemate ööpäevaste koguannuste puhul, mis näitab, et südamepuudulikkuse risk võib suureneada proportsionaalselt itrakonasooli ööpäevase koguannusega.

Itrakonasooli ei tohi kasutada südame paispuudulikkusega ega südame paispuudulikkuse anamneesiga patsientidel, kui oodatav kasu ei ületa selgelt kaasnevat riski. Selle individuaalse kasu/riski hindamisel tuleb arvesse võtta selliseid faktoreid nagu näidustuse raskus, annustamisrežiim (nt ööpäevane koguannus) ja individuaalsed südame paispuudulikkuse riskifaktorid. Nende riskifaktorite hulka kuuluvad südamehaigused, nagu isheemiatõbi ja klapirike; tõsine kopsuhaigus, nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus; ning neerupuudulikkus ja muud ödematoossed haigused. Selliseid patsiente tuleb teavitada südame paispuudulikkuse sümptomitest, ravida ettevaatusega ning jälgida ravi ajal südame paispuudulikkuse sümptomite osas. Kui ravi ajal tõesti sellised sümptomid esinevad, tuleb itrakonasool ära jätta.

Kaltsiumikanali blokaatorid võivad avaldada negatiivseid inotroopseid toimeid, mis võivad summeeruda itrakonasooli samasuguste toimetega. Lisaks võib itrakonasool inhibeerida kaltsiumikanali blokaatorite metabolismi. Seega tuleb olla ettevaatlik itrakonasooli ja kaltsiumikanali blokaatorite samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.5), kuna suureneb CHF risk.

Maksa kõrvaltoimed

Itrakonasooli kasutamisel on esinenud väga harva tõsiseid hepatotoksilisuse juhtumeid, sh mõned letaalse lõppega ägedad maksapuudulikkuse juhud. Neist juhtudest enamus hõlmas patsiente, kel esines kaasuv maksahaigus, keda raviti süsteemsetel näidustustel, kellel esinesid muud olulised haigused ja/või kasutasid muid hepatotoksilisi ravimeid. Mõnedel patsientidel ei esinenud mingeid ilmseid maksahaiguse riskifaktoreid. Neist juhtudest mõned ilmsesid esimesel ravikuul, sh mõned esimesel ravinädalal. Itrakonasoolravi saavatel patsientidel tuleb kaalutleda maksafunktsiooni jälgimist. Patsiente tuleb juhendada koheselt teavitama oma arsti, kui nad märkavad endal hepatiidile viitavaid sümptomeid, nagu kollatõbi, isutus, iiveldus, oksendamine, väsimus, kõhuvalu või tume uriin. Neil patsientidel tuleb ravi otsekohe lõpetada ning teostada maksafunktsiooni testimine.

Suukaudse itrakonasooli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on andmed piiratud. Selle ravimpreparaadi kasutamisel nimetatud patsiendirühmale tuleb olla ettevaatlik. Itrakonasooli kasutamise ajal soovitatakse maksafunktsiooni kahjustusega patsiente hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel teiste CYP3A4 abil metaboliseeruvate ravimitega on soovitatav arvesse võtta itrakonasooli eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamist, mida täheldati tsirrootiliste patsientidega läbiviidud itrakonasooli kapslite ühekordse suukaudse annuse kliinilises uuringus.

Suurenenud või ebanormaalse maksaensüümide aktiivsuse või aktiivse maksahaigusega patsientidel või neil, kel on esinenud hepatotoksilisust teiste ravimitega, tuleb itrakonasoolravi vältida, välja arvatud juhul kui esineb tõsine või eluohtlik olukord, kus oodatav kasu ületab riski. Kaasuvate maksafunktsiooni hälvetega või varem teiste ravimite puhul hepatotoksilisust kogunud patsientidel soovitatakse ravieelset maksafunktsiooni monitooringut (vt lõik 5.2).

Alanenud maohappesus

Itrakonasooli imendumine kapslitest on puudulik maohappesuse alanemise korral. Patsientidel, kel kaasub alanenud maohappesus, mis on tingitud haigusest (nt aklorhüüdrdia) või samaaegsest ravist (nt maohappesust vähendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel), on soovitatav manustada itrakonasooli kapsleid koos happelise joogiga (nt koolaga). Antatsiide (nt alumiiniumhüdroksiidi) soovitatakse manustada vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast itrakonasooli võtmist. Itrakonasooli seerumisisaldust tuleb jälgida ning vajadusel ravimi annust suurendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Itrakonasooli kapslite kasutamise kohta lastel on kliinilised andmed piiratud. Itrakonasooli kapsleid ei soovitata lastel kasutada, välja arvatud juhul kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Eakad

Itrakonasooli kasutamise kohta eakatel (üle 65 aastased) patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Neil patsientidel soovitatakse itrakonasooli kapsleid kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid. Eakal patsiendil soovitatakse annuse valimisel arvestada vähenenud maksa-, neeru- või südamefunktsiooni kõrgema esinemissagedusega ning kaasuva haiguse või muu farmakoteraapiaga.

Neerukahjustus

Itrakonasooli suukaudse kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Mõnel neerupuudulikkusega patsiendil võib itrakonasooli ekspositsioon olla madalam. Itrakonasooli manustamisel sellele patsiendirühmale tuleb olla ettevaatlik ning võib kaaluda annuse korrigeerimist.

Kuulmislangus

Itrakonasoolravi saavatel patsientidel on täheldatud mööduvat või püsivat kuulmislangust. Neist teadetest mitme puhul kaasnes samaaegne kinidiini kasutamine, mis on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Kuulmislangus möödub tavaliselt pärast ravi lõpetamist, kuid võib mõnel patsiendil püsima jääda.

Nõrgenenud immuunvastusega patsiendid

Mõnel nõrgenenud immuunvastusega patsiendil (nt neutropeenilistel, AIDS-i või siiratud organiga patsientidel) võib itrakonasooli suukaudne biosaadavus olla vähenenud.

Otseselt eluohtlike süsteemsete seeninfektsioonidega patsiendid

Farmakokineetilistest omadustest (vt lõik 5.2) tingituna ei soovitata itrakonasool 100 mg kapsleid kasutada ravi alustamiseks otseselt eluohtlike süsteemsete seeninfektsioonidega patsientidel.

AIDS-iga patsiendid

AIDS-iga patsientide puhul, kes on saanud ravi sellise süsteemse seeninfektsiooni vastu nagu sporotrihhoos, blastomükooos, histoplasmoos või krüptokokoos (meningeaalne või mitte-meningeaalne) ja kellel arvatakse olevat retsidiivi risk, peab raviarst hindama säilitusravi vajadust.

Tsüstiline fibroos

Itrakonasooli suukaudse lahuse püsiannuuste 2,5 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel täheldati tsüstilise fibroosiga patsientidel terapeutiliste kontsentratsioonide muutlikkust. Ligikaudu 50%-l patsientidest, kes olid vanemad kui 16-aastased, saavutati tasakaalukontsentratsioonid > 250 ng/ml, kuid mitte ühelgi alla 16-aastasel. Biosaadavuse erinevuste tõttu ei ole itrakonasooli kapslid nende tulemustega otseses korrelatsioonis. Kui patsiendil ei esine ravivastust itrakonasooli kapslitele, tuleb kaaluda üleviimist alternatiivsele ravile.

Neuropaatia

Kui ilmneb itrakonasooli kasutamisega seostatav neuropaatia, tuleb ravi lõpetada.

Ristuv resistentsus

Kui kahtlustatakse flukonasoolresistentseid *Candida* tüvesid, võib oletada, et need ei ole tundlikud itrakonasooli suhtes, mistõttu tuleb enne itrakonasooloravi alustamist testida nende tundlikkust.

Üleviimine kapslitelt suukaudsele lahusele ja vastupidi

Sama annuse manustamisel on ravimi ekspositsioon (biosaadavus) suukaudse lahuse puhul suurem kui kapslil. Üldiselt ei soovitata otsest üleminekut itrakonasooli kapslitelt samasugusele itrakonasooli suukaudse lahusele ja vastupidi.

Koostoimete potentsiaal

Itrakonasooli ja teatavate ravimpreparaatide samaaegne manustamine võib põhjustada itrakonasooli ja/või samaaegselt manustatud ravimi efektiivsuse muutusi, eluohtlikke toimeid ja/või äkksurma. Kombinatsioonis itrakonasooliga vastunäidustatud, mittesoovitavad või ettevaatliku kasutamise soovitusena ravimpreparaadid on loetletud lõikudes 4.3 ja 4.5.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab sahharoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. Teised ained, mis kasutavad sama metabolismiteed või muudavad CYP3A4 aktiivsust, võivad mõjutada itrakonasooli farmakokineetikat. Itrakonasool on tugev CYP3A4, P-glükoproteiini ja rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitor.

Itrakonasool võib muuta selliste ainete farmakokineetikat, mis jagavad sama metabolismi- või nende transportvalkude radu.

Itrakonasooli plasmakontsentratsiooni potentsiaalselt mõjutavate ravimpreparaatide näited on toodud allpool esitatud Tabelis 1 ravimirühmadena. Ravimpreparaatide näited, mille plasmakontsentratsioone võib mõjutada itrakonasool, on esitatud allpool Tabelis 2. Koostoimete arvukusest tulenevalt ei ole esitatud koostoimivate ravimpreparaatide potentsiaalseid ohutuse või efektiivsuse muutusi. Täiendava teabe saamiseks palun vaadake koostoimiva ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Neis tabelites kirjeldatud koostoimed on kategoriseeritud „vastunäidustatud“, „mittesoovitav“ või „kasutada ettevaatusega“ koos itrakonasooliga, võttes arvesse koostoimiva ravimpreparaadi kontsentratsiooni tõusu ulatust ja ohutusprofiili (täiendavaks teabeks vt ka lõigud 4.3 ja 4.4). Loetletud ravimpreparaatide koostoime potentsiaali hinnati itrakonasooli farmakokineetika inimuuringute põhjal ja/või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool) läbiviidud farmakokineetika inimuuringute põhjal ja/või *in vitro* andmetest tulenevalt:

- „Vastunäidustatud“: Mingil juhul ei tohi seda ravimpreparaati manustada koos itrakonasooliga ning kuni kahe nädala jooksul pärast itrakonasoolravi lõpetamist.
- „Mittesoovitav“: Selle ravimpreparaadi kasutamist tuleks vältida itrakonasoolravi ajal ja kuni kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku kõrvaltoimete riski suurenemise. Kui koosmanustamine on vältimatu, soovitatakse samaaegselt manustatava ravimpreparaadi toime või kõrvaltoimete tugevnemise või pikenemise tunnuseid ja sümptomeid kliiniliselt jälgida ning vajadusel annust vähendada või annustamine lõpetada. Kui võimalik, on soovitatav samaaegselt manustatava ravimpreparaadi plasmakontsentratsiooni mõõta.
- „Kasutada ettevaatusega“: Kui ravimit manustatakse itrakonasooliga samaaegselt, soovitatakse hoolikat jälgimist. Koosmanustamise korral soovitatakse patsientidel koostoimiva ravimpreparaadi toime või kõrvaltoimete tugevnemise või pikenemise tunnuseid ja sümptomeid hoolikalt kliiniliselt jälgida ning vajadusel annust vähendada. Kui võimalik, on soovitatav samaaegselt manustatava ravimpreparaadi plasmakontsentratsiooni mõõta.

Neis tabelites loetletud koostoimeid on kirjeldatud uuringutes, mis viidi läbi itrakonasooli soovitatavate annustega. Siiski võib koostoime ulatus sõltuda manustatud itrakonasooli annuse suurusel. Tugevam koostoime võib esineda suurema annuse või lühema annustamisintervalli puhul. Leidude ekstrapoleerimisel teistele annustamisskeemidele või erinevatele ravimpreparaatidele tuleb olla ettevaatlik.

Pärast ravi lõpetamist langevad itrakonasooli plasmakontsentratsioonid 7...14 päeva jooksul peaaegu tuvastamatu kontsentratsioonini, olenevalt ravi kestusest ja kasutatud annusest. Maksatsirroosiga või CYP3A4 inhibiitoreid saavatel patsientidel võib plasmakontsentratsioonide langus olla veelgi aeglasem. See on eriti oluline sellistel juhtudel, kui alustatakse ravi preparaadiga, mille metabolismi mõjutab itrakonasool (vt lõik 5.2).

Tabel 1: Potentsiaalselt itrakonasooli plasmakontsentratsiooni mõjutavate ravimpreparaatide näited, esitatud ravimirühmadena

Rühma ravimpreparaadid (suukaudse [PO] üksikannuse kohta, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime itrakonasooli sisaldusele (↑ = suurenemine; ↔ = muutusetu; ↓ = vähenemine)	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; mükobakterite vastased ained		
Isoniasiid	Ehkki pole otseselt uuritud, vähendab isoniasiid tõenäoliselt itrakonasooli kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Rifampitsiin PO 600 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli AUC ↓	Mittesoovitav
Rifabutiin PO 300 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Mittesoovitav
Tsiprofloksatsiin PO 500 mg kaks korda ööpäevas	Itrakonasooli C_{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Kasutada ettevaatusega
Erütromütsiin 1 g	Itrakonasooli C_{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Kasutada ettevaatusega
Klaritromütsiin PO 500 mg kaks korda ööpäevas	Itrakonasooli C_{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Kasutada ettevaatusega
Epilepsiavastased ained		
Karbamasepiin, fenobarbitaal	Ehkki pole otseselt uuritud, vähendavad need ravimid tõenäoliselt itrakonasooli kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Fenütoiin PO 300 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93%, hüdroksiittrakonasooli C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Mittesoovitav
Kasvajavastased ained		
Idelalisiin	Ehkki pole otseselt uuritud, idelalisiin tõenäoliselt suurendab itrakonasooli kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks		

Rühma ravimpreparaadid (suukaudse [PO] üksikannuse kohta, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime itrakonasooli sisaldusele (↑ = suurenemine; ↔ = muutuseta; ↓ = vähenemine)	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (koos dasabuviiriga või ilma)	Ehkki pole otseselt uuritud, on koos nende ravimitega oodata itrakonasooli kontsentratsioonide suurenemist.	Vastunäidustatud
Efavirens 600 mg	Itrakonasooli C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%, hüdroksüitrakonasooli C_{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Mittesoovitav
Nevirapiin PO 200 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Mittesoovitav
Kobitsistaat, darunaviir (võimendatud), elvitegraviir (ritonaviir-võimendatud), fosamprenaviir (ritonaviir-võimendatud), ritonaviir, sakvინaviir (ritonaviir-võimendatud)	Ehkki pole otseselt uuritud, on koos nende ravimitega oodata itrakonasooli kontsentratsioonide suurenemist.	Kasutada ettevaatusega
Indinaviir PO 800 mg kolm korda ööpäevas	Itrakonasooli kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Kaltsiumikanali blokaatorid		
Diltiaseem	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab diltiaseem tõenäoliselt itrakonasooli kontsentratsiooni.	Kasutada ettevaatusega
Maohappesuse häirete vastased ravimid		
Antatsiidid (alumiinium, kaltsium, magneesium või naatriumbikarbonaat), H ₂ -retseptorite antagonistid (nt tsimetidiin, ranitidiin), prootonpumba inhibiitorid (nt lansoprasool, omeprasool, rabeprasool)	Itrakonasooli C_{max} ↓, AUC ↓	Kasutada ettevaatusega
Hingamissüsteem: Muud hingamissüsteemi ravimid		
Lumakaftoor/ivakaftoor PO 200/250 mg kaks korda ööpäevas	Itrakonasooli kontsentratsioon ↓	Mittesoovitav
Muud		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ehkki pole otseselt uuritud, vähendab naistepuna tõenäoliselt itrakonasooli kontsentratsiooni.	Mittesoovitav

Tabel 2: Näited ravimitest, mille plasmakontsentratsiooni võib itrakonasoole mõjutada, esitatud ravimirühmadena

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Analgeetikumid; anesteetikumid		
Tungaltera alkaloidid (nt dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergometriin)	Ehkki ei ole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Eletriptaan, fentanüül	Ehkki ei ole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Alfentaniil, buprenorfiin (intravenoosselt [IV] ja keelealuselt), kannabinoidid, metadon, sufentaniil	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Oksükodoon PO 10 mg	Oksükodoon PO: C_{\max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Oksükodoon IV 0,1 mg/kg	Oksükodoon IV: AUC ↑ 51%	Kasutada ettevaatusega
Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; mükobakterivastased ained; seentevastased ained süsteemseks kasutamiseks		
Isavukonasool	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt isavukonasooli kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Bedakviliin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt bedakviliini kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Rifabutiin PO 300 mg üks kord ööpäevas	Rifabutiini kontsentratsioon ↑ (ulatus teadmata)	Mittesoovitav
Klaritromütsiin PO 500 mg kaks korda ööpäevas	Klaritromütsiini kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Delamaniid	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt delamaniidi kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Epilepsiavastased ained		
Karbamasepiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt karbamasepiini kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Põletiku- ja reumavastased ained		
Meloksikaam 15 mg	Meloksikaami C_{\max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Kasutada ettevaatusega

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Ussnugiliste- ja algloomavastased ravimid		
Halofantriin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt halofantriini kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Artemeeter-lumefantriin, prasikvanteel	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Kiniin 300 mg	Kiniini $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow 96%	Kasutada ettevaatusega
Antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks		
Astemisool, misolastiin, terfenadiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Ebastiin 20 mg	Ebastiini $C_{max} \uparrow$ 2,5-kordselt, AUC \uparrow 6,2-kordselt karabastiini $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow 3,1-kordselt	Mittesoovitav
Bilastiin, rupatadiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Kasvajavastased ained		
Irinotekaan	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt irinotekaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Aksitiniib, bosutiniib, kabasitakseel, kabosantiniib, tseritiniib, krisotiniib, dabrafeniib, dasatiniib, dotsetakseel, everoliimus, ibrutiniib, lapatiniib, nilotiniib, pasopaniib, regorafeniib, sunitiniib, temsiroliimus, trabektediin, trastuzumabemtansiin, <i>Vinca</i> alkaloidid (nt vinfluniin, vinorelbiin)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone, välja arvatud kabasitakseeli ja regorafeniibi puhul. Kabasitakseeli ekspositsiooni osas ei täheldatud statistiliselt olulisi muutusi, kuid tulemustes oli suur varieeruvus. Regorafeniibi AUC osas on oodata vähenemist (hinnates aktiivset ühendit).	Mittesoovitav
Kobimetiniib 10 mg	Kobimetiniibi $C_{max} \uparrow$ 3,2-kordselt, AUC \uparrow 6,7-kordselt	Mittesoovitav
Olapariib 100 mg	Olapariibi $C_{max} \uparrow$ 40%, AUC \uparrow 2,7-kordselt	Mittesoovitav

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Alitretinoiin (suukaudne), bortesomiib, brentuksimabvedotiin, erlotiniib, idelalisiib, imatiniib, nintedaniib, panobinostaat, ponatiniib, ruksolitiiniib, sonidegiib,	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Busulfaan 1 mg/kg iga 6 tunni järel	Busulfaani C _{max} ↑, AUC ↑	Kasutada ettevaatusega
Gefitiniib 250 mg	Gefitiniibi 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78%	Kasutada ettevaatusega
Tromboosivastased ained		
Dabigatran, tikagreloor	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Apiksabaan, rivaroksabaan, vorapaksar	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Tsilostasool, kumariinid (nt varfariin)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks		
Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir (koos dasabuviiriga või ilma)	Itrakonasool võib suurendada paritapreviiri kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Elbasviir/grasopreviir, simepreviir, tenofoviiralafenamiidfumaraat (TAF), tenofoviirdisoproksiilfumaraat (TDF)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Kobitsistaat, elvitegraviir (ritonaviir-võimendatud), glekapreviir/pibrentasviir, maravirok, ritonaviir, sakvinaaviir	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Indinaviir PO 800 mg kolm korda ööpäevas	Indinaviiri C _{max} ↔, AUC ↑	Kasutada ettevaatusega
Kardiovaskulaarsüsteem (reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; hüpertensioonivastased ained, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid; südametegevuse ravimid; diureetikumid)		
Bepriidiil, disopüramiid, dofetiliid, dronedaroon, eplerenoon, ivabradiin, lerkaniidipiin, nisoldipiin, ranolasiin, sildenafil (kopsuarteri hüpertensioon)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Vastunäidustatud

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Aliskireen 150 mg	Aliskireeni C _{max} ↑ 5,8-kordselt, AUC ↑ 6,5-kordselt	Vastunäidustatud
Kinidiin 100 mg	Kinidiini C _{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-kordselt	Vastunäidustatud
Felodipiin 5 mg	Felodipiini C _{max} ↑ 7,8-kordselt, AUC ↑ 6,3-kordselt	Mittesoovitav
Riotsiguaat, tadalafiil (kopsuarteri hüpertensioon)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimpreparaatide kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Bosentaan, diltiaseem, guanfatsiin, teised dihüdropüridiinid (nt amlodipiin, isradipiin, nifedipiin, nimodipiin), verapamiil	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt bosentaani kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Digoksiin 0,5 mg	Digoksiini C _{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Kasutada ettevaatusega
Nadolool 30 mg	Nadolooli C _{max} ↑ 4,7-kordselt, AUC ↑ 2,2-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks; obstruktiivsete hingamisteede haiguste ravimid		
Tsiklesoniid, salmeterool	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt salmeterooli ja tsiklesoniidi aktiivse metaboliidi kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Budesoniid inhalatsiooniks 1 mg üksikannus	Budesoniid inhalatsiooni C _{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-kordselt; budesoniidi (teised ravimvormid) kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Deksametasoon IV 5 mg deksametasoon PO 4,5 mg	Deksametasoon IV: C _{max} ↔, AUC ↑ 3,3-kordselt Deksametasoon PO: C _{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Flutikasoon inhalatsiooniks H 1 mg kaks korda ööpäevas	Flutikasoon inhalatsiooni kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Metüülprednisoloon 16 mg	Metüülprednisoloon PO C _{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-kordselt Metüülprednisoloon IV AUC ↑ 2,6-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Flutikasoon, nasaalne	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nasaalselt manustatud flutikasooni kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Diabeedi raviks kasutatavad ained		

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Repagliniid 0,25 mg	Repagliniidi C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Kasutada ettevaatusega
Saksagliptiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt saksagliptiini kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Seedetrakti ravimid, sh kõhulahtisuse vastased ained, soolte põletiku- ja –infektsioonidevastased ained; oksendamis- ja iiveldusvastased ained; kõhukinnisuse vastased ravimid; funktsionaalsete seedetrakti häirete ravimid		
Tsisapriid, naloksegool	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Domperidoon 20 mg	Domperidooni C_{max} ↑ 2,7-kordselt, AUC ↑ 3,2-kordselt	Vastunäidustatud
Aprepitant, loperamiid, netupitant	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt aprepitandi kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Immuunsupressandid		
Siroliimus (rapamütsiin)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt siroliimuse kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Tsökloporiin, takroliimus	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt tsükloporiini kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Takroliimus IV 0,03 mg/kg üks kord ööpäevas	Takroliimus IV kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Lipiidisaldust muutvad ained		
Lomitapiid	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt lomitapiidi kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Lovastatiin 40 mg	Lovastatiini C_{max} ↑ 14,5...>20-kordselt, AUC ↑ >14,8...>20-kordselt Lovastatiinhappe C_{max} ↑ 11,5...13-kordselt, AUC ↑ 15,4...20-kordselt	Vastunäidustatud
Simvastatiin 40 mg	Simvastatiinhappe C_{max} ↑ 17-kordselt, AUC ↑ 19-kordselt	Vastunäidustatud
Atorvastatiin	Atorvastatiinhappe C_{max} ↔ kuni ↑ 2,5-kordselt, AUC ↑ 40% kuni 3-kordselt	Mittesoovitav
Psühhoanaleptikumid; psühholeptikumid (nt antipsühhootikumid, anksiolüütikumid ja uinutid)		

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Vastunäidustatud
Midasolaam (suukaudne) 7,5 mg	Midasolaami (suukaudse) C_{max} ↑ 2,5... 3,4-kordselt, AUC ↑ 6,6... 10,8-kordselt	Vastunäidustatud
Triasolaam 0,25 mg	Triasolaami C_{max} ↑, AUC ↑	Vastunäidustatud
Alprasolaam 0,8 mg	Alprasolaami C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Aripiprasool 3 mg	Aripiprasooli C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Kasutada ettevaatusega
Brotisolaam 0,5 mg	Brotisolaami C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Buspiroon 10 mg	Buspirooni C_{max} ↑ 13,4-kordselt, AUC ↑ 19,2-kordselt	Kasutada ettevaatusega
Midasolaam (IV) 7,5 mg	Midasolaam (IV) 7,5 mg: kontsentratsioon ↑. Ehkki seda pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt pärast oromukosaalset manustamist midasolaami kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Risperidoon 2...8 mg/ööpäevas	Risperidooni ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon ↑	Kasutada ettevaatusega
Zopikloon 7,5 mg	Zopiklooni C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Kasutada ettevaatusega
Kariprasiin, galantamiin, haloperidool, reboksetiin, venlafaksiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Hingamissüsteem: teised hingamissüsteemi toimivad ained		
Lumakaftoor/ivakaftoor PO 200/250 mg kaks korda ööpäevas	Ivakaftoori C_{max} ↑ 3,6-kordselt, AUC ↑ 4,3-kordselt lumakaftoori C_{max} ↔, AUC ↔	Mittesoovitata
Ivakaftoor	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt ivakaftoori kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid; teised günekoloogias kasutatavad ained		
Kabergoliin, dienogest, ulipristaal	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Uroloogias kasutatavad ained		
Avanafiil, dapoksetiin,	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab	Vastunäidustatud

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
darifenatsiin	itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	
Fesoterodiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt aktiivsete metaboliitide, 5-hüdroksümetüültoleteriidi kontsentratsioone.	Mõõdukas või raske neeru- või maksakahjustus: Vastunäidustatud. Kerge neeru- või maksakahjustus: Samaaegset kasutamist tuleb vältida. Normaalne neeru- või maksakahjustus: Kasutada ettevaatusega fesoterodiini annusega kuni 4 mg.
Solifenatsiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt solifenatsiini kontsentratsioone.	Raske neerukahjustus: Vastunäidustatud. Mõõdukas või raske maksakahjustus: Vastunäidustatud. Kõigil teistel patsientidel kasutada ettevaatusega solifenatsiini annusena kuni 5 mg.
Vardenafiil	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt vardenafiili kontsentratsioone.	Vastunäidustatud üle 75-aastastel patsientidel; noorematel mittesoovitav.
Alfusosiin, silodosiin, tadalafiil (erektsioonihäired ja healoomuline eesnäärme hüperplaasia), tamsulosiin, toleteriidiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Mittesoovitav
Dutasteriid, imidafenatsiin, sildenafiliil (erektsioonihäire)	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt nende ravimite kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega
Oksübutüniin 5 mg	Oksübutüniini C_{max} ↑ 2-kordselt, AUC ↑ 2-kordselt N-desetüüloksübutüniini C_{max} ↔, AUC ↔. Pärast transdermaalset manustamist: Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt oksübutüniini kontsentratsioone pärast transdermaalset manustamist.	Kasutada ettevaatusega
Mitmesugused ravimpreparaadid ja teised ained		

Rühma ravimpreparaadid ([PO] üksikannus, kui ei ole teisiti öeldud)	Oodatav/potentsiaalne toime ravimpreparaadi tasemele	Kliiniline kommentaar (täiendavat teavet vt eespool ja lõigud 4.3 ja 4.4)
Kolhitsiin	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt kolhitsiini kontsentratsioone.	Neeru- või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud. Teistel patsientidel mittesoovitav.
Eliglustaat	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool oodatavalt eliglustaadi kontsentratsioone.	Vastunäidustatud aeglastel CYP2D6 metaboliseerijatel (PM). Vastunäidustatud keskmistel CYP2D6 metaboliseerijatel (IM) või ulatuslikel metaboliseerijatel (EM), kes kasutavad tugevat või mõõdukat CYP2D6 inhibiitorit. Kasutada ettevaatusega CYP2D6 IM-del ja EM-del. Kerge maksakahjustusega CYP2D6 EM-del tuleks kaaluda eliglustaadi annuse 84 mg/ööpäevas kasutamist.
Tsinakaltseet	Ehkki pole otseselt uuritud, suurendab itrakonasool tõenäoliselt tsinakaltseedi kontsentratsioone.	Kasutada ettevaatusega

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Itrakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud eluohtlikel juhtudel, kus võimalik kasu emale ületab võimaliku kahju lootele (vt lõik 4.3).

Loomuuringutes on itrakonasoolil ilmnenu reproduktsoonitoksilisus (vt lõik 5.3).

Itrakonasooli kasutamise kohta raseduse ajal on andmed piiratud. Turuletulekujärgselt on teateid kaasasündinud hälvete kohta. Nende juhtude hulka on kuulunud skeleti, urogenitaaltrakti, südame-veresoonkonna ja silma väärarengud ning ka kromosomaalsed ja liitväärarengud. Kausaalset seost itrakonasooliga ei ole tõestatud.

Epidemioloogilised andmed itrakonasooli toime kohta raseduse esimesel trimestril – enamuses patsientidel, kes said lühiajalist ravi vulvovaginaalse kandidaasi tõttu – ei näidanud väärarengute riski tõusu, võrreldes kontrollisikutega, kes ei saanud mingeid teadaolevaid teratogene. On näidatud, et itrakonasool läbib rottidel platsentat.

Imetamine

Itrakonasool eritub väga väikeses koguses inimese rinnapiima. Itrakonasooli kasutamisel tuleb seetõttu kaaluda, kas loodetav kasu ravist ületab riski imikule. Kahtluse korral peab patsient hoiduma imetamisest.

Fertiilsus

Itrakonasooli kapsleid kasutavad rasestumisvõimelised naised peavad rakendama kontratseptsiooni ettevaatusabinõusid. Efektiivset kontratseptsiooni tuleb jätkata kuni esimese menstruatsioonini pärast itrakonasoolravi lõppu.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Sõidukite juhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb arvestada kõrvaltoimete nagu pearingluse, nägemishäirete ja kuulmislanguse võimalusega (vt lõik 4.8), mis võivad mõnel juhul tekkida.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud itrakonasooli kapslite kõrvaltoimeteks (KT), mis saadi kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest, olid peavalu, kõhuvalu ja iiveldus. Kõige raskemateks KT-teks olid rasked allergilised reaktsioonid, südamepuudulikkus/ südame paispuudulikkus/ kopsuturse, pankreatiit, raske maksatoksilisus (sh mõned letaalse lõppega ägeda maksapuudulikkuse juhud) ja rasked nahareaktsioonid. Esinemissagedusi ja teisi täheldatud KT-id vt alalõigust „Kõrvaltoimete loetelu tabelina“. Vt ka lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on loetletud KT-d, mis on saadud itrakonasooli kapslitega läbiviidud avatud ja topeltpimedatest kliinilistest uuringutest, millesse oli kaasatud 8499 patsienti, kellel raviti dermatomükoose või onühhomükoose, ja spontaansetest teadetest. Tabelis on esitatud KT-d organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on KT-d esitatud esinemissageduste kategooriana vastavalt järgmisele kokkuleppele:

Väga sage ($\geq 1/10$); Sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); Harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\,000$); Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa hinnata).

Kõrvaltoimed	
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, nohu
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
<i>Harv</i>	Leukopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus*
<i>Harv</i>	Seerumtõbi, angioödeem, anafülaktiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
<i>Harv</i>	Hüpertriglüsterideemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
<i>Sage</i>	Peavalu
<i>Harv</i>	Paresteesia, hüpesteesia, maitseaistingu häired
<i>Teadmata</i>	Treemor
<i>Silma kahjustused</i>	
<i>Harv</i>	Nägemishäired (sh kahelinägemine ja nägemishägusus)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	

<i>Harv</i>	Mööduv või püsiv kuulmiskaotus*, tinnitus
Südame häired	
<i>Harv</i>	Südame paispuudulikkus*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Harv</i>	Hingeldus
Seedetrakti häired	
<i>Sage</i>	Kõhuvalu, iiveldus
<i>Aeg-ajalt</i>	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, meteorism
<i>Harv</i>	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Maksafunktsiooni häire
<i>Harv</i>	Raske hepatotoksilisus (sh mõned letaalse lõppega ägeda maksapuudulikkuse juhud)*, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Aeg-ajalt</i>	Urtikaaria, lööve, sügelus
<i>Harv</i>	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, multiforme erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, leukotsütoklastne vaskuliit, alopeetsia, fotosensibilisatsioon
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Harv</i>	Pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Menstruatsioonihäired
<i>Harv</i>	Erektsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Harv</i>	Turse
Uuringud	
<i>Harv</i>	Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus

* vt lõik 4.4

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes itrakonasooli suukaudse lahuse ja/või itrakonasooli IV manustamise järgselt, kuid mida ei ole täheldatud seoses itrakonasooli kapslite kasutamisega.

Vere ja lümfisüsteemi häired: granulotsütopeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired: anafülaktoidsed reaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired: hüperglükeemia, hüperkaleemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia

Psühhiaatrilised häired: segasusseisund

Närvisüsteemi häired: perifeerne neuropaatia*, pearinglus, unisus

Südame häired: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese puudulikkus, tahhükardia

Vaskulaarsed häired: hüpertensioon, hüpotsütoos

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: kopsuturse, düsfoonia, kõha

Seedetrakti häired: seedetrakti häire

Maksa ja sapiteede häired: maksapuudulikkus*, hepatiit, ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: erütematoosne lööve, liighigistamine

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: lihasvalu, liigesvalu

Neerude ja kuseteede häired: neerukahjustus, kusepidamatus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: generaliseerunud turse, näoturse, valu rindkeres, püreeksia, valu, jõuetus, külmavärinad

Uuringud: alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, vere laktaat-dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus, vere urea sisalduse tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, kõrvalekalded uriinianalüüsis.

Lapsed

Itrakonasooli kapslite ohutust hinnati 165 lapsel vanuses 1...17 eluaastat, kes osalesid 14 kliinilises uuringus (4 topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut; 9 avatud uuringut ja 1 uuringus järgnes avatud faasile topeltpime faas). Need patsiendid said seeninfektsioonide raviks vähemalt ühe annuse itrakonasooli kapsleid ning neil hinnati ohutusandmeid.

Nendes kliinilistes uuringutes kogutud ohutusandmete põhjal olid lastel sageli teatatud kõrvaltoimeteks (KT-tek) peavalu (3,0%), oksendamine (3,0%), kõhuvalu (2,4%), kõhulahtisus (2,4%), maksafunktsiooni häire (1,2%), hüpotensioon (1,2%), iiveldus (1,2%) ja urtikaaria (1,2%). Üldiselt on KT-te olemus lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuid esinemissagedus on kõrgem.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Üldiselt on üleannustamise puhul täheldatud soovimatud toimed kooskõlas itrakonasooli soovitatud annuste kasutamisel registreeritute (vt lõik 4.8).

Ravi

Üleannustamise puhul tuleb rakendada toetavaid ravimeetmeid. Soovitatav on ühendust võtta mürgistusteabekeskusega, et teada saada viimased juhendid üleannustamise raviks.

Itrakonasool ei ole hemodialüüsitav.

Spetsiifilist antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid

ATC-kood: J02A C02

Mitmed *Candida* liigid on itrakonasoolresistentsed. Eriti laialt on levinud ja suurenemas on resistentsus *Candida krusei*, *Candida glabrata* ja *Candida guilliermondii* seas. Itrakonasooli võib nende liikide puhul kasutada vaid pärast resistentsuse testimist.

In vitro uuringud on näidanud, et itrakonasool pärssib ergosterooli sünteesi seenerakus. Ergosterool on seeneraku membraani eluliselt oluline komponent. Selle sünteesi pärssimine tagab ravimi seenevastase toime.

In vitro uuringud näitavad, et itrakonasool inhibeerib paljude inimesele patogeensete seente kasvu, tavaliselt kontsentratsioonides ≤ 1 mcg/ml. Nende hulka kuuluvad: *Candida* liigid (sh *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ja *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* liigid, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* liigid, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* liigid, *Histoplasma* liigid, sh *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* ja *Trichosporon* liigid.

Itrakonasool on *in vitro* näidanud aktiivsust ka *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* liikide, *Malassezia* liikide, *Microsporum* liikide, *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* liikide ja mitmete teiste seente ja pärmseente vastu.

Seos itrakonasooli farmakokineetika (PK) ja farmakodünaamika (PD) vahel (PK/PD suhe) ei ole selge.

Itrakonasooli puhul on tundlikkuspiirid kindlaks tehtud Ameerika kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituudi (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) poolt vaid *Candida* liikidest põhjustatud pindmiste seeninfektsioonide kohta (CLSI M27-A2) kohta. CLSI tundlikkuspiirid on: tundlik $\leq 0,125$ mcg/ml; tundlik, annuse suuruselt sõltuv 0,25...0,5 mcg/ml; resistentne ≥ 1 mcg/ml. CLSI ei ole kehtestanud kohaldatavaid tundlikkuspiire filamentoosete seente kohta.

Mikroobivastase tundlikkuse testimise Euroopa komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) standarditega on kindlaks tehtud itrakonasooli tundlikkuspiirid *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* ja *A. terreus* kohta, mis on järgmised: tundlik ≤ 1 mg/l, resistentne > 2 mg/l. EUCAST ei ole veel määranud itrakonasooli tundlikkuspiire *Candida* liikide puhul.

Peamised seeneliigid, mida itrakonasool ei inhibeerib, on *Zygomycetes* (nt *Rhizopus* liigid, *Rhizomucor* liigid, *Mucor* liigid ja *Absidia* liigid), *Fusarium* liigid, *Scedosporium* liigid ja *Scopulariopsis* liigid.

Asoolresistentsus näib arenevat aeglaselt ning tuleneb sageli mitmest geneetilisest mutatsioonist. Kirjeldatud on selliseid mehhanisme nagu ERG11 üleekspressioon, mis kodeerib sihtensüümi 14 α -demetülaasi; ERG11 punktmutatsioonid, mis põhjustab sihtmärgi afiinsuse vähenemist; ja/või transporterite üleekspressiooni, mis põhjustab suurenenud väljavoolu.

Candida liikidel on täheldatud ristuvat resistentsust asooli rühma ravimite vahel, ehkki resistentsus mõne selle rühma ravimi suhtes ei pruugi põhjustada resistentsust teiste asoolide suhtes. On tuvastatud *Aspergillus fumigatus*'e itrakonasoolresistentseid tüvesid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Itrakonasooli maksimaalsed kontsentratsioonid saavutatakse 2...5 tundi pärast suukaudset manustamist. Mittelineaarse farmakokineetika tagajärjel kumuleerub itrakonasool plasmas korduval manustamisel. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse tavaliselt umbes 15 päeva jooksul ja C_{max} on 0,5 mcg/ml, 1,1 mcg/ml ja 2,0 mcg/ml vastavalt pärast 100 mg üks kord ööpäevas, 200 mg üks kord ööpäevas ja 200 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist. Itrakonasooli lõplik poolväärtusaeg on pärast ühekordset manustamist tavaliselt vahemikus 16...28 tundi ning korduval manustamisel see suureneb 34...42 tunnini. Pärast

ravi lõpetamist langevad itrakonasooli plasmakontsentratsioonid peaaegu mittetuvastatava tasemeni 7...14 päevaga, olenevalt kasutatud annuse suuruselt ja ravi kestusest. Itrakonasooli keskmine totaalne plasmakliirens on pärast intravenooset manustamist 278 ml/min. Suuremate annuste korral itrakonasooli kliirens väheneb, mis on tingitud küllastavast maksametabolismist.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub itrakonasool kiiresti. Muutumatu ravimi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 2...5 tundi pärast suukaudse kapsli manustamist. Itrakonasooli absoluutne suukaudne bioaadavus on umbes 55%. Suukaudne bioaadavus on maksimaalne, kui kapsel võetakse kohe pärast sööki.

Itrakonasooli kapslite imendumine on vähenenud neil, kel kaasub maohappesuse vähenemine, nt maohappe sekretsiooni pärssivate ravimite (nagu H₂-retseptorite antagonistid, prootonpumba inhibiitorid) kasutajatel, või teatavatest haigustest põhjustatud aklorhüüdriga inimestel (vt lõik 4.4). Sellistel inimestel suureneb itrakonasooli imendumine tühja kõhu seisundis, kui itrakonasooli kapsleid manustada koos happelise joogiga. Itrakonasooli kapslite manustamisel ühekordse 200 mg annusena tühja kõhuga koos koolajoojuga pärast eelnevat ravi ranitidiiniga (H₂-retseptorite antagonist) oli itrakonasooli imendumine võrreldav sellega, mida täheldati itrakonasooli kapslite manustamisel üksikult (vt lõik 4.5).

Itrakonasooli ekspositsioon on väikesem kapsli manustamisel võrreldes samas annuses suukaudse lahusega manustamisega (vt lõik 4.4).

Jaotumine

Enamus plasmas leiduvast itrakonasoolist on seotud valguga (99,8%), kusjuures peamiseks siduvaks komponendiks on albumiin (99,6% hüdroksümetaboliidist). Ravimil on ka märkimisväärne afiinsus lipiidide suhtes. Vaid 0,2% plasmas leiduvast itrakonasoolist on seondumata. Itrakonasoolil on suure jaotusruumalaga (> 700 l), mis näitab ulatuslikku jaotumist kudedes: on tuvastatud, et kontsentratsioonid kopsus, neerus, maksas, luus, maos, põrnas ja lihases on 2...3 korda kõrgemad kui plasmas ning seondumine keratiniseerunud kudedes, eriti nahas, on kuni neli korda kõrgem. Kontsentratsioonid tserebrospinaalvedelikus on palju madalamad kui plasmas, kuid on tõestatud efektiivsus tserebrospinaalvedelikus leiduvate infektsioonide vastu.

Biotransformatsioon

Itrakonasool metaboliseerub maksas ulatuslikult paljudeks metaboliitideks. *In vitro* uuringud on näidanud, et CYP3A4 on peamine itrakonasooli metabolismi kaasatud isoensüüm. Peamine metaboliit on hüdroksüitrakonasool, millel on *in vitro* itrakonasooliga võrreldav seenevastane aktiivsus. Selle metaboliidi minimaalsed plasmakontsentratsioonid on umbes kaks korda suuremad kui itrakonasoolil.

Eritumine

Itrakonasool eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena uriiniga (35%) ja roojaga (54%) ühe nädala jooksul suukaudse lahuse manustamisest. Itrakonasooli ja aktiivse metaboliidi hüdroksüitrakonasooli renaalset eritumist arvele langeb vähem kui 1% intravenoossest annusest. Suukaudseradioaktiivselt märgistatud annuse põhjal eritub roojaga esialgse ravimina 3...18% annusest.

Kuna itrakonasooli ümberjaotumine keratiniseerunud kudedest näib olevat tühine, on itrakonasooli eliminatsioon nendest kudedest seotud epidermise regeneratsiooniga. Erinevalt plasmast püsib kontsentratsioon nahas pärast 4-nädalase ravi lõpetamist 2...4 nädalat ning küünete keratiinis, kus võib itrakonasooli tuvastada juba 1 nädal pärast ravi algust, vähemalt kuue kuu jooksul pärast 3-kuulise ravi lõppu.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Itrakonasool metaboliseerub peamiselt maksas. Farmakokineetika uuring viidi läbi 6 tervel ja 12 tsirrootilisel patsiendil, kellele manustati ühekordne 100 mg annus itrakonasooli kapslina. Tsirrootilistel isikutel täheldati itrakonasooli statistiliselt olulist keskmise C_{max} langust (47%) ja eliminatsiooni poolväärtusaja kahekordset pikenemist (37 ± 17 tundi vs 16 ± 5 tundi) võrreldes tervetega. Samas oli itrakonasooli üldine ekspositsioon AUC-l põhinevalt tsirrootilistel ja tervetel patsientidel sarnane. Andmed itrakonasooli pikaajalise kasutamise kohta tsirrootilistel patsientidel puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Suukaudse itrakonasooli kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel on andmed piiratud. Kolmel neerukahjustusega patsientide rühmal (ureemia: $n=7$; hemodialüüs: $n=7$ ja pidev ambulatoorne peritoneaaldialüüs: $n=5$) viidi läbi farmakokineetika uuring, milles kasutati itrakonasooli ühekordset 200 mg annust (neli 50 mg kapslit). Ureemilistel patsientidel keskmise kreatiini kliirensiga $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ oli AUC-l põhinev ekspositsioon veidi vähenenud võrreldes normaalse populatsiooni parameetritega. See uuring ei näidanud mingit hemodialüüsi ega pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi toimet itrakonasooli farmakokineetikale (T_{max} , C_{max} ja AUC_{0-8h}). Plasmakontsentratsioonid-*versus*-aeg profiilid näitasid kõigis kolmes rühmas laia isikutevahelist erinevust.

Pärast ühekordset intravenooset annust olid itrakonasooli lõplikud poolväärtusajad kerge ($CrCl 50 \dots 79 \text{ ml/min}$), mõõduka ($CrCl 20 \dots 49 \text{ ml/min}$) ja raske neerukahjustusega ($CrCl < 20 \text{ ml/min}$) patsientidel sarnased tervetel täheldatutega (keskmiste vahemik $42 \dots 49$ tundi neerukahjustusega patsientidel ja 48 tundi tervetel). AUC-l põhinev itrakonasooli üldine ekspositsioon oli vähenenud mõõduka neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 30% ja raske neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 40%.

Andmed itrakonasooli pikaajalise kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel puuduvad. Dialüüs ei mõjuta itrakonasooli ega hüdroksiütrakonasooli poolväärtusaega ega kliirensit (vt ka lõik 4.2)

Lapsed

Laste ja noorukitega vanusevahemikus 5 kuud kuni 17 aastat viidi läbi kliinilised farmakokineetika uuringud, milles kasutati itrakonasooli kapsleid, suukaudset lahust või intravenooset ravimvormi, kuid andmed on piiratud. Kapslite ja suukaudse lahuse individuaalsed annused olid vahemikus $1,5 \dots 12,5 \text{ mg/kg/ööpäevas}$, mida manustati üks või kaks korda ööpäevas. Intravenooset ravimvormi manustati kas $2,5 \text{ mg/kg}$ ühekordse infusioonina või $2,5 \text{ mg/kg}$ infusioonina üks või kaks korda ööpäevas. Samasuguse ööpäevase annuse korral andis manustamine kaks korda ööpäevas võrreldes ööpäevase üksikannusega maksimaalsed ja minimaalsed kontsentratsioonid, mis sarnanesid täiskasvanutele ööpäevaste üksikannuste manustamisel saavutatule. Itrakonasooli AUC ja totaalse kliirensi osas olulist seost vanusega ei täheldatud, samas kui vanusel märgati nõrku seoseid itrakonasooli jaotusruumala, C_{max} ja lõpliku eliminatsiooni kiirusega. Itrakonasooli selgesti nähtav kliirens ja jaotusruumala näisid olevat kehakaaluga seotud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Itrakonasool

Itrakonasooli ägeda toksilisuse uuringud hiirte, rottide, merisigade ja koertega on näidanud laia ohutusmarginaali ($3 \dots 16$ -kordne inimesel soovitatav maksimaalne annus (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) mg/m^2 kehapinna põhjal).

Rottidel annustes 20 mg/kg ja hiirtel annustes 80 mg/kg ei ole itrakonasool primaarselt kartsinogeenne.

Itrakonasooli mittekliinilised andmed ei osutanud genotoksilisusele, primaarsele kartsinogeensusele ega fertiilsuskahjustustele. Rottidel täheldati suurtel annustel 40 ja

80 mg/kg/ööpäevas (1- ja 2-kordne MRHD mg/m² põhjal) toimeid neerupealiste koorele, maksale ja mononukleaarsete fagotsüütide süsteemile, millel on arvatavasti vähene tähtsus kavandatud kliinilisele kasutamisele. Rottidel ja hiirtel tuvastati suurte annuste puhul itrakonasooli annusest sõltuv emaslooma toksilisuse, embrüotoksilisuse ja teratogeensuse suurenemine. Noortel koertel täheldati pärast kroonilist itrakonasooli manustamist üldine madalam luuminaali tihedus (kuni 20 mg/kg [2-kordne MRHD mg/m² põhjal] korral toksilisust ei täheldatud). Rottidel täheldati luuplaadi aktiivsuse vähenemist, suurte luude *zona compacta* õhenemist ja luuhapruse suurenemist.

Reproduktsioonitoksilisus

Tuvastati, et itrakonasool põhjustab rottidel ja hiirtel annuste 40, 80 ja 160 mg/kg (0,5-, 1- ja 4-kordne MRHD mg/m² põhjal) manustamisel annusest sõltuv emaslooma toksilisuse, embrüotoksilisuse ja teratogeensuse suurenemist. Rottidel väljendus teratogeensus suuremates skeletidefektides, hiirtel entsefalotseeles ja makroglossias. Kүүлikutel ei tuvastatud kuni 80 mg/kg manustamisel (4-kordne MRHD mg/m² põhjal) mingeid teratogeenseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis)

Hüpromelloos

Sorbitaanstearaat

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

Želatiin-kõvakapsel:

Kate/korpus:

Želatiin

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/Alumiinium blisterpakend

Blisterpakend sisaldab 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 ja 84 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

495205

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2021