

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROKANAZOL 100 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje itraconazolium 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 243 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrde neprůhledné tmavozelené želatinové tobolky (vel. č. 0), uvnitř žlutoběžové kulaté peletky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mykózy. Prokanazol je určen k léčbě dospělých pacientů u následujících stavů:

- gynekologické indikace:
  - vulvovaginální kandidóza
- dermatologické/oftalmologické indikace:
  - pityriasis versicolor
  - dermatomykóza
  - mykotická keratitida
  - orální kandidóza
- onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami
- systémové mykózy:
  - systémová aspergilóza a kandidóza
  - kryptokokóza (včetně meningitidy). U imunokompromitovaných pacientů s kryptokokózou a u všech pacientů s kryptokokózou centrálního nervového systému, je přípravek Prokanazol indikován pouze v případě, že se léčba první volby ukázala jako nevhodná nebo neúčinná.
  - histoplazmóza
  - sporotrichóza (vč. lymfokutánní, kožní a mimokožní)
  - parakocidioidomykóza
  - blastomykóza
  - další zřídka se vyskytující systémové nebo tropické mykózy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Indikace	Dávka	Trvání léčby	Poznámka
Gynekologické indikace: - Vulvovaginální kandidóza	200 mg 1× denně	3 dny	

	200 mg 2× denně	1 den	
Dermatologické/oftalmologické indikace: - Pityriasis versicolor  - Dermatomykózy (např. tinea corporis nebo tinea cruris)	200 mg 1× denně	7 dní	Vysoce keratinizované oblasti jako plantární tinea pedis a palmární tinea manuum vyžadují dávkování 200 mg 2× denně po 7 dní.
	200 mg 1× denně	7 dní	
Orální kandidóza	100 mg 1× denně	14 dní	U některých imunodeficitních pacientů, např. neutropenických, u pacientů s AIDS nebo u pacientů s transplantovanými orgány může být snížena perorální biologická dostupnost itrakonazolu. Z tohoto důvodu může být potřeba zdvojnásobit dávkování.
Mykotická keratitida	200 mg 1× denně	21 dní	
Onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami	pulsní terapie viz tabulka níže*		
Systémové mykózy: Aspergilóza	200 mg 1× denně	2–5 měsíců	V případě invazivní nebo závažné diseminované choroby je možné zvýšení dávky na 200 mg 2× denně.
Kandidóza	100 až 200 mg 1× denně	průměrně 3 týdny	V případě invazivní nebo diseminované choroby je možné zvýšení dávky na 200 mg 2× denně.
Nemeningeální kryptokokóza	200 mg 1× denně	průměrně 10 týdnů	
Kryptokoková meningitida	200 mg 2× denně	2-6 měsíců	Udržovací dávka 200 mg 1× denně (viz bod 4.4.).
Histoplazmóza	200 mg 1× denně nebo 200 mg 2× denně	6 měsíců	
Blastomykóza	100 mg 1× denně až 200 mg 2× denně	6 měsíců	
Lymfokutánní a kožní sporotrichóza	100-200 mg 1× denně (lokalizované léze) nebo 200 mg 2x denně (rozšířené léze).	3-6 měsíců	
Extraktánní sporotrichóza	200 mg 2× denně	12 měsíců	
Parakocidioidomykóza	100 mg 1× denně	6 měsíců	Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se

			účinnosti itraconazolu v uvedené dávce pro léčbu parakocidioidomykózy u pacientů s AIDS.
Chromomykóza	100 až 200 mg 1× denně	6 měsíců	

Délka léčby systémových mykotických infekcí se má řídit podle mykologické a klinické odezvy.

\*Pulsní terapie spočívá v užívání 2 tobolek 2× denně (200 mg 2× denně) po dobu jednoho týdne s následnou třítydenní přestávkou. Tento puls lze opakovat 2× u postižení nehtů na ruce a 3× u postižení nehtů na nohou (viz tabulka). Klinická odpověď na léčbu je evidentní s obnovou nehtů, která následuje po ukončení léčby. Podávání čtvrtého pulzu se doporučuje pouze v obzvláště závažných perzistentních případech.

Lokalizace onychomykózy	1. týden	2., 3., 4. týden	5. týden	6., 7., 8. týden	9. týden
Onychomykóza nehtů nohou bez nebo včetně postižení nehtů rukou	puls 1	vynechání	puls 2	vynechání	puls 3
Onychomykóza pouze nehtů rukou	puls 1	vynechání	puls 2		

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace*

Pro léčbu pediatrických pacientů itraconazolem jsou k dispozici omezené klinické údaje. Použití itraconazolu u dětí a dospívajících se nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální rizika (viz bod 4.4).

Profylaxe plísňových infekcí: Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti u dětí s neutropenií. Údaje o bezpečnosti podávání přípravku Prokanazol dětem v dávce 5 mg / kg denně rozdělené do 2 dávek jsou omezené (viz bod 4.8).

##### *Starší pacienti*

Jelikož jsou k dispozici omezené klinické údaje týkající se léčby starších pacientů itraconazolem, starší pacienti mají být léčeni itraconazolem jenom pokud přínos převáží potenciální rizika. Při výběru dávky pro staršího pacienta se obecně doporučuje zvážit častěji se vyskytující poškození jater, ledvin a srdce, komorbiditů nebo jiná současně podávaná léčiva (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce jater*

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s renální nedostatečností může být expozice itraconazolu nižší a byla pozorována vysoká interindividuální variabilita (viz bod 5.2). Itraconazol má být u těchto pacientů používán s opatrností. Po vyhodnocení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na jiné antimykotikum.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Pro dosažení optimální absorpce je nutné užívat Prokanazol bezprostředně po hlavních jídlech. Tobolky musí být spolknuty celé.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Současné užívání řady substrátů CYP3A4 je u itraconazolu kontraindikováno (viz body 4.4 a 4.5). Zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků způsobené současným užíváním s itraconazolem mohou zvýšit nebo prodloužit terapeutické i nežádoucí účinky do takové míry, že může dojít k potenciálně závažné situaci. Například zvýšené plazmatické koncentrace jednoho z těchto léků mohou vést k prodloužení QT intervalu a ventrikulární tachyarytmii, včetně nástupu torsade de pointes, potenciálně život ohrožující arytmie (konkrétní příklady viz bod 4.5).

Mezi tyto substráty patří:

- analgetika; anestetika: námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin)
  - antibakteriální látky pro systémové použití; antimykobakteriální látky; antimykotika pro systémové použití: isavukonazol,
  - anthelmintika; antiprotozoika: halofantrin
  - antihistaminika pro systémové použití: astemizol, mizolastin, terfenadin
  - cytostatika: irinotekan
  - antitrombotika: dabigatran, tikagrelor
  - antivirotika pro systémovou aplikaci: ombitasvir, paritaprevir, ritonavir (v kombinaci s dasabuvirem, nebo bez kombinace)
  - kardiovaskulární systém (léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; antihypertenziva; beta blokátory; blokátory kalciových kanálů; kardiaka; diuretika): aliskiren, dronedaron, nisoldipin, bepridil, eplerenon, chinidin, disopyramid, ivabradin ranolazin, dofetilid, lerkanidipin, sildenafil (k léčbě plicní hypertenze)
  - gastrointestinální látky, včetně antiidiaroidů, střevních protizánětlivých a protiinfekčních léčiv; antiemetik; léčiv proti zácpě a léčiv k terapii funkčních poruch trávicího traktu: cisaprid, domperidon, naloxegol.
  - látky upravující hladinu lipidů: lovastatin, lomitapid, simvastatin.
  - psycholeptika (antipsychotika, anxiolytika, hypnotika); psychoanaleptika: lurasidon, pimozid, sertindol, midazolam (perorální), kvetiapin, triazolam
  - urologika: avanafil, darifenacin, solifenacin (u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater), dapoxetin, fesoterodin (u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater), vardenafil (u pacientů starších 75 let).
  - další léčivé látky: kolchicin (u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater), eliglustat (u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory (PM) substrátů CYP2D6; u pacientů, kteří jsou středně metabolizujícími (IM) nebo extenzivními metabolizátory (EM) substrátů CYP2D6 a užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6).
- Ventrikulární dysfunkce  
Pacientům s ventrikulární dysfunkcí, jako je dekompenzované srdeční selhání nebo dekompenzované srdeční selhání v anamnéze, má být Prokanazol podáván pouze v případě život ohrožujících nebo velmi závažných infekcí (viz bod 4.4).
  - Těhotenství

Prokanazol lze podávat pouze v případech život ohrožujících případů, kdy je přísně zhodnoceno riziko a přínos pro plod (viz bod 4.6). U žen v plodném věku léčených Prokanazolem je nezbytné zabránit těhotenství pomocí vhodných preventivních opatření až do další menstruace po ukončení léčby.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### *Zkřížená hypersenzitivita*

Informace o zkřížené hypersenzitivitě mezi itraconazolem a dalšími azolovými antimykotiky nejsou k dispozici. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Prokanazol pacientům s hypersenzitivitou k ostatním azolům.

##### *Účinky na srdce*

Ve studii s intravenózní formou itraconazolu u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno přechodné asymptomatické snížení ejekční frakce levé srdeční komory. Ejekční frakce se do aplikace další infuze normalizovala. Klinický význam tohoto nálezu pro perorální lékové formy není znám.

U itrakonazolu byl prokázán negativní inotropní účinek a v souvislosti s podáním itrakonazolu byly hlášeny případy kongestivního srdečního selhání. Srdeční selhání bylo častěji hlášeno při spontánních hlášeních u celkové denní dávky 400 mg než u nižších celkových denních dávek, což naznačuje, že riziko srdečního selhání se může s celkovou denní dávkou itrakonazolu zvyšovat.

Prokanazol má být užíván u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo městnavým srdečním selháním v anamnéze, pouze pokud prospěch léčby zřetelně převýší riziko. Při tomto individuálním posouzení prospěchu a rizika mají být zohledněny faktory, jako závažnost indikace, dávkovací režim (např. celková denní dávka) a individuální rizikové faktory s ohledem na rozvoj městnavého srdečního selhání. K těmto rizikovým faktorům patří srdeční onemocnění, jako např. ischemická choroba srdeční a chlopenní vady; závažné plicní onemocnění, jako např. chronická obstrukční plicní nemoc; renální selhání a další stavy provázené otoky. Tito pacienti mají být informováni o známkách a příznacích městnavého srdečního selhání, mají být léčeni s opatrností, v průběhu léčby mají být monitorovány známky a příznaky městnavého srdečního selhání, a pokud se tyto známky nebo příznaky během léčby objeví, Prokanazol má být vysazen.

Blokátory kalciového kanálu mohou mít negativní inotropní účinky, které mohou být aditivní k účinkům itrakonazolu; itrakonazol může inhibovat metabolismus blokátorů kalciového kanálu. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při současném užívání itrakonazolu a blokátorů kalciového kanálu (viz bod 4.5) z důvodu zvýšeného rizika kongestivního srdečního selhání (CHF).

#### *Účinky na činnost jater*

V souvislosti s užíváním itrakonazolu se velmi vzácně vyskytly případy závažné hepatotoxicity, včetně fatálního akutního jaterního selhání. Většinu z těchto případů tvořili pacienti s předchozím jaterním onemocněním, kteří byli léčeni pro systémové indikace, vykazovali další závažná onemocnění a/nebo užívali jiné hepatotoxické léky. U některých pacientů nebyly patrné zřejmé rizikové faktory jaterního onemocnění. Některé z těchto případů byly pozorovány během prvního měsíce léčby, z toho některé v prvním týdnu. U pacientů léčených itrakonazolem má být zvaženo monitorování jaterních funkcí. Pacienti mají být poučeni o tom, že mají bezodkladně hlásit svému lékaři známky a příznaky svědčící pro hepatitidu, k nimž patří anorexie, nauzea, zvracení, únava, bolest v břiše nebo tmavá moč. U těchto pacientů má být neprodleně ukončena léčba přípravkem Prokanazol a má být provedeno vyšetření jaterních testů.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce jater. Proto má být tento léčivý přípravek této skupině pacientů podáván s opatrností. Během užívání itrakonazolu se doporučuje pacienty s jaterní nedostatečností pečlivě sledovat. Při rozhodování o zahájení léčby jiným léčivým přípravkem, který je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, se doporučuje vzít v úvahu prodloužený poločas eliminace itrakonazolu, který byl pozorován v klinické studii s jednorázovými perorálními dávkami itrakonazolu u pacientů s cirhózou.

U pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů nebo při aktivním jaterním onemocnění nebo po předchozích projevech hepatotoxicity jiných léků má být léčba zahájena pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převýší možná rizika jaterního poškození. V těchto případech je nutné monitorování jaterních enzymů.

#### *Snížená acidita žaludku*

Při poklesu žaludeční acidity se zhoršuje absorpce itrakonazolu z tobolek. Pacientům, kteří jsou léčeni současně léky neutralizujícími žaludeční kyselost (např. hydroxidem hlinitým), je nezbytné podávat tyto léky nejdříve za 2 hodiny po užití přípravku Prokanazol. U pacientů trpících achlorhydrií, jako je tomu u některých pacientů s AIDS a pacientů užívajících supresory žaludeční sekrece (např. H<sub>2</sub>-antagonisty, inhibitory protonové pumpy), lze doporučit užívání přípravku Prokanazol společně s kolou nebo obdobným nápojem. Je nutné sledovat antimykotickou aktivitu a dávku itrakonazolu podle potřeby zvyšovat (viz bod 4.5).

#### *Pediatrická populace*

K dispozici je pouze omezené množství klinických údajů týkajících se použití itrakonazolu u pediatrické populace. Pediatričtí pacienti mají Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převýší možná rizika.

### *Použití u starších osob*

K dispozici je pouze omezené množství klinických údajů týkajících se použití itraconazolu u starších osob. Tito pacienti mají Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převyšuje možná rizika. Při stanovení dávky pro staršího pacienta se obecně doporučuje zvážit častěji se vyskytující poruchy funkce jater, ledvin a srdce, komorbidity nebo jiná současně podávaná léčiva.

### *Porucha funkce jater*

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s renální nedostatečností může být expozice itraconazolu nižší. Byla pozorována vysoká interindividuální variabilita, když tito pacienti užívali itraconazol ve formě tobolek (viz bod 5.2). Proto má být itraconazol této skupině pacientů podáván s opatrností. Po vyhodnocení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na jiné antimykotikum.

### *Ztráta sluchu*

U pacientů léčených itraconazolem byla hlášena přechodná nebo trvalá ztráta sluchu. Některá z těchto hlášení zahrnovala současně podávání chinidinu, který je kontraindikován (viz body 4.3 a 4.5). Ztráta sluchu se většinou vrátí k normálu po ukončení léčby, ale u některých pacientů může přetrvávat.

### *Pacienti s poruchou imunity*

U některých imunodeficitních pacientů (např. s neutropenií, s AIDS nebo po transplantacích orgánů) může být po perorálním podání snížena biologická dostupnost přípravku Prokanazol.

### *Pacienti s život bezprostředně ohrožujícími systémovými mykózami*

Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem (viz bod 5.2) se nedoporučuje zahájit léčbu přípravkem Prokanazol u pacientů s život bezprostředně ohrožujícími systémovými mykózami.

### *Pacienti s AIDS*

U pacientů s AIDS léčených pro systémové mykózy, jako jsou sporotrichózy, blastomykózy, histoplazmózy nebo kryptokokózy (meningeální a nemeningeální), a u kterých hrozí riziko relapsu, má ošetřující lékař posoudit potřebu udržovací léčby.

### *Neuropatie*

Při rozvoji neuropatie, kterou by bylo možno přisoudit účinku itraconazolu, má být léčba ukončena.

### *Zkřížená rezistence*

U systémové kandidózy, je-li podezření na kmeny rodu *Candida* rezistentní na flukonazol, nelze předpokládat, že tyto jsou citlivé k itraconazolu, proto se jejich citlivost má před zahájením léčby itraconazolem testovat.

### *Potenciál k interakcím*

Současné podávání některých léčivých přípravků s itraconazolem může ovlivnit účinnost nebo bezpečnost itraconazolu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Například současné podávání itraconazolu s léčivými látkami indukujícími enzym CYP3A4 (rifampicin, rifabutin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, *Hypericum perforatum*) může vést k subterapeutickým plazmatickým koncentracím itraconazolu a tím k selhání léčby. Kromě toho může současné podávání itraconazolu s některými substráty CYP3A4 způsobit zvýšení plazmatické koncentrace tohoto léčivého přípravku a závažné a/nebo potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky, jako je prodloužení QT intervalu a ventrikulární tachyarytmii, včetně nástupu torsade de pointes, potenciálně život ohrožující arytmie. Další informace týkající se závažných nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, které se mohou objevit při zvýšené plazmatické koncentraci současně podávaných léčivých přípravků, je třeba vyhledat v Souhrnu údajů o přípravku příslušného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které jsou

kontraindikovány, které se nedoporučují nebo u kterých se doporučuje opatrnost při použití v kombinaci s itraconazolem, jsou uvedeny v bodě 4.3 a 4.5.

#### *Sacharóza*

Prokanazol obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Itrakonazol je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4. Farmakokinetika itraconazolu může být ovlivněna dalšími látkami, které používají stejnou metabolickou dráhu nebo modifikují aktivitu CYP3A4. Podobně může itraconazol ovlivnit farmakokinetiku dalších látek, které se degradují touto metabolickou cestou. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4, inhibitor P-glykoproteinu a inhibitor proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP). Při souběžné léčbě s jinými léčivy se doporučuje prostudovat odpovídající souhrn údajů o přípravku pro získání informace o jeho cestě degradace a možné potřebě úpravy dávky.

Itrakonazol může změnit farmakokinetiku jiných látek, které podstupují stejnou metabolickou cestu nebo sdílí stejnou transportní cestu bílkovin.

Příklady léčivých látek, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itraconazolu, jsou uvedeny v tabulce 1 níže podle třídy látek. Příklady léčivých látek, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny itraconazolem, jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Vzhledem k počtu interakcí nejsou uvedeny možné změny v bezpečnosti nebo účinnosti interagujících látek. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku interagujícího léčivého přípravku.

Léčivé látky v těchto tabulkách jsou uvedeny na základě popisu interakce s přihlédnutím k nárůstu koncentrace a bezpečnostnímu profilu interagujícího léčiva jako „kontraindikováno“, „nedoporučuje se“ nebo „používejte s opatrností v kombinaci s itraconazolem“ (další informace viz také body 4.3 a 4.4). Interakční potenciál uvedené látky je hodnocen na základě farmakokinetických studií itraconazolu u člověka a/nebo farmakokinetických studií silných inhibitorů CYP3A4 (jako je ketokonazol) u člověka a/nebo údajů *in vitro*:

- „Kontraindikováno“: Léčivá látka se za žádných okolností nesmí podávat současně s itraconazolem a až dva týdny po ukončení léčby itraconazolem.
- „Nedoporučuje se“: Užívání léčivých látek je třeba se vyvarovat během léčby a až dva týdny po ukončení léčby itraconazolem, pokud přínos nepřeváží potenciálně zvýšené riziko nežádoucích účinků. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se klinické sledování známek nebo příznaků potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků současně podávaného léčiva a jeho dávkování má být podle potřeby sníženo nebo přerušeno. Je-li to vhodné, doporučuje se měřit plazmatickou koncentraci současně podávaného přípravku.
- „Používejte s opatrností“: Pokud je přípravek podáván současně s itraconazolem, doporučuje se pečlivé sledování. V případě souběžného podávání se doporučuje, aby byli pacienti pečlivě sledováni ohledně známek nebo příznaků potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků interagujícího léčiva a aby bylo jeho dávkování podle potřeby sníženo nebo přerušeno. Je-li to vhodné, doporučuje se měřit plazmatické koncentrace současně podávaného přípravku.

Interakce uvedené v těchto tabulkách byly popsány ve studiích prováděných s doporučenými dávkami itraconazolu. Stupeň interakce může záviset na použité dávce itraconazolu. Silnější interakce může nastat při vyšší dávce nebo v kratším intervalu mezi dávkami. Při využití jiných dávkovacích schémat nebo dávkování pro jiné léčivé přípravky se doporučuje opatrnost.

Po ukončení léčby klesnou plazmatické koncentrace itraconazolu na téměř nedetekovatelnou koncentraci během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. U pacientů s cirhózou jater nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 může pokles plazmatických koncentrací probíhat pomaleji.

Obzvláště důležité je to v případě, pokud byla léčba zahájena léčivým přípravkem, jehož metabolismus je ovlivněn itraconazolem (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Příklady léčivých látek, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itraconazolu, uvedené podle klasifikace látek

Léčivá látka (perorální [p.o.] jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) ve skupině	Očekávaný / možný účinek na koncentraci itraconazolu (↑ = zvýšení; ↔ = žádná změna; ↓ = snížení)	Klinická poznámka (další informace viz výše a kapitola 4.3 a 4.4)
<b>Antibakteriální látky pro systémové použití; antimykotika</b>		
Isoniazid	Isoniazid nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje pokles koncentrace itraconazolu.	Nedoporučuje se
600 mg rifampicinu p.o. denně	Itraconazol AUC ↓	Nedoporučuje se
300 mg rifabutinu p.o. denně	Itraconazol $C_{max}$ ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nedoporučuje se
500 mg ciprofloxacinu p.o. 2× denně	Itraconazol $C_{max}$ ↑ 53 %, AUC ↓ 82 %	Používejte s opatrností
1 g erythromycin	Itraconazol $C_{max}$ ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Používejte s opatrností
500 mg klarithromycinu p.o. 2× denně	Itraconazol $C_{max}$ ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Používejte s opatrností
<b>Antikonvulziva</b>		
Karbamazepin, fenobarbital	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale předpokládá se, že způsobují snížení koncentrace itraconazolu.	Nedoporučuje se
300 mg fenytoinu p.o. denně	Itraconazol $C_{max}$ ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxy-itraconazol $C_{max}$ ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nedoporučuje se
<b>Antineoplastika</b>		
Idelalisib	Idelalisib nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje zvýšení koncentrace itraconazolu.	Používejte s opatrností
<b>Antivirotika pro systémové použití</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru)	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale očekává se, že způsobí zvýšení koncentrace itraconazolu.	Kontraindikováno

600 mg efavirenzu	Itrakonazol $C_{max}$ ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxy-itakonazol $C_{max}$ ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nedoporučuje se
200 mg nevirapinu p.o. denně	Itrakonazol $C_{max}$ ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Nedoporučuje se
Kobicistat, Darunavir (posílený), elvitegravir (posíleným ritonavirem), fosamprenavir (posílený ritonavirem),  ritonavir, sachinavir (posílený ritonavirem)	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale očekává se, že způsobí zvýšení koncentrace itakonazolu.	Používejte s opatrností
800 mg indinaviru p.o. 2× denně	Koncentrace itakonazolu ↑	Používejte s opatrností
<b>Blokátory vápníkového kanálu</b>		
Diltiazem	Diltiazem nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje zvýšení koncentrace itakonazolu.	Používejte s opatrností
<b>Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity</b>		
Antacida (sloučeniny hořčíku, hliníku, vápníku nebo s uhlíčanem sodným),  antagonisté H <sub>2</sub> -receptorů (jako je cimetidin, ranitidin), inhibitory protonové pumpy (jako je lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol $C_{max}$ ↓, AUC ↓	Používejte s opatrností
<b>Respirační systém: Jiná léčiva respiračního systému</b>		
200/250 mg lumakaftoru/ivakaftoru p.o. 2× denně	Koncentrace itakonazolu ↓	Nedoporučuje se
<b>Další</b>		
Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)	Třezalka tečkovaná nebyla přímo studována, ale předpokládá se, že způsobuje pokles koncentrace itakonazolu.	Nedoporučuje se

Tabulka 2. Příklady léčivých látek, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny itakonazolem, uvedené podle třídy látek

Léčivá látka (perorální [p.o.] jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) ve skupině	Očekávaný / možný účinek na koncentraci itakonazolu (↑ = zvýšení; ↔ = žádná změna; ↓ = snížení)	Klinická poznámka (další informace viz výše a kapitola 4.3 a 4.4)
<b>Analgetika; anestetika</b>		

Námelové alkaloidy (jako je dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Eletriptan, fentanyl	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublingválně), kanabinoidy, metadon, sufentanil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
10 mg oxykodonu p.o.	Oxykodon p.o. : $C_{max}$ ↑ 45%, AUC ↑ 2,4násobně	Používejte s opatrností
0,1 mg/kg oxykodonu i.v.	Oxykodon i.v.: AUC ↑ 51%	Používejte s opatrností
<b>Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; antimykobakteriální léčiva; antitykotika pro systémovou aplikaci</b>		
Isavukonazol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace isavukonazolu.	Kontraindikováno
Bedaquilin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace isavukonazolu.	Nedoporučuje se
300 mg rifabutinu p.o. denně	Koncentrace rifabutinu ↑ (velikost zvýšení není známa)	Nedoporučuje se
500 mg klarithromycinu p.o. 2× denně	Koncentrace klarithromycinu ↑	Používejte s opatrností
Delamanid	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace delamanidu.	Používejte s opatrností
<b>Antiepileptika</b>		
Karbamazepin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace karbamazepinu.	Nedoporučuje se
<b>Protizánětlivá a protirevmatická léčiva</b>		
15 mg meloxicamu	Meloxicam $C_{max}$ ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Používejte s opatrností
<b>Antihelmintika; antiprotozoika</b>		

Halofantrin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace halofantrinu.	Kontraindikováno
Artemether a lumefantrin, praziquantel	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
300 mg chininu	Chinin $C_{max} \leftrightarrow$ , 96%, AUC $\uparrow$	Používejte s opatrností
<b>Antihistaminika pro systémové použití</b>		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
20 mg ebastinu	Ebastin $C_{max} \uparrow$ 2,5násobně, AUC $\uparrow$ 6,2násobně Karabastin $C_{max} \leftrightarrow$ , AUC $\uparrow$ 3,1násobně	Nedoporučuje se
Bilastin, rupatadin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
<b>Cytostatika</b>		
Irinotekan	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace halofantrinu a jeho aktivních metabolitů.	Kontraindikováno
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabektedin, trastuzumab emtansin, vinka alkaloidy (jako je vinflunin, vinorelbin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek, s výjimkou kabazitaxelu a regorafenibu. Nebyla pozorována statisticky významná změna expozice kabazitaxelu, ale byla pozorována vysoká variabilita výsledků. Očekává se, že AUC regorafenibu poklesne.	Nedoporučuje se
10 mg kobimetinibu	Kobimetinib $C_{max} \uparrow$ 3,2násobně, AUC $\uparrow$ 6,7násobně	Nedoporučuje se
100 mg olaparibu	Olaparib $C_{max} \uparrow$ 40 %, AUC $\uparrow$ 2,7násobně	Nedoporučuje se

Alitretinoin (perorální), borteomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib,	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
1 mg/kg busulfanu každých 6 hodin	Busulfan $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Používejte s opatrností
250 mg gefitinibu	Gefitinib 250 mg $C_{max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Používejte s opatrností
<b>Antikoagulancia, antitrombotika</b>		
Dabigatran, tikagrelor	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Cilostazol, kumariny (jako je warfarin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
<b>Antivirotika pro systémové použití</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru)	Itraconazol může zvýšit koncentraci paritapreviru.	Kontraindikováno
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, Tenofovir alafenamid fumarát (TAF), Tenofovir disoproxil fumarát (TDF)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Kobicistat, elvitegravir (podpořený ritonavirem), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sachinavir	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
800 mg indinaviru p.o. 2× denně	Indinavir $C_{max}$ ↔, AUC ↑	Používejte s opatrností
<b>Kardiovaskulární systém (léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém; antihypertenziva; beta blokátory; blokátory kalciových kanálů; kardiaka; diuretika)</b>		
Bepridil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, ivabradin, lerkandipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (plicní hypertenze)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
150 mg aliskirenu	Aliskiren $C_{max}$ ↑ 5,8násobně, AUC ↑ 6,5násobně	Kontraindikováno

100 mg chinidinu	Chinidin $C_{max}$ ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4násobně	Kontraindikováno
5 mg felodipinu	Felodipin $C_{max}$ ↑ 7,8násobně, AUC ↑ 6,3násobně	Nedoporučuje se
Riociguat, tadalafil (plicní hypertenze)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Bosentan, diltiazem, guanfacin, Další dihydropyridiny (jako je amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace bosentanu.	Používejte s opatrností
0,5 mg digoxinu	Digoxin $C_{max}$ ↑ 34 %, AUC ↑ 68%	Používejte s opatrností
30 mg nadololu	Nadolol $C_{max}$ ↑ 4,7násobně, AUC ↑ 2,2násobně	Používejte s opatrností
<b>Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci; léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest</b>		
Ciklezonid, salmeterol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace salmeterolu a aktivních metabolitů ciklezonidu.	Nedoporučuje se
1 mg budesonidu inh. jako jednorázová dávka	Budesonid inh. $C_{max}$ ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2násobně; Budesonid (další formy) koncentrace ↑	Používejte s opatrností
5 mg dexamethasonu i.v. 4,5 mg dexamethasonu p.o.	Dexamethason i.v.: $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,3násobně, Dexamethason p.o.: $C_{max}$ ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7násobně	Používejte s opatrností
1 mg flutikasonu inh. 2x denně	Flutikason inh. koncentrace ↑	Používejte s opatrností
16 mg methylprednisolonu	Methylprednisolon p.o. $C_{max}$ ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9násobně Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6násobně	Používejte s opatrností
Flutikazon (nazální podání)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace nazálně podávaného flutikazonu.	Používejte s opatrností

<b>Léčiva k terapii diabetu</b>		
0,25 mg repaglinidu	Repaglinid $C_{max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Používejte s opatrností
Saxagliptin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace saxagliptinu.	Používejte s opatrností
<b>Antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva; antiemetika; léčiva proti zácpě; léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu</b>		
Cisaprid, naloxegol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
20 mg domperidonu	Domperidon $C_{max}$ ↑ 2,7násobně, AUC ↑ 3,2násobně	Kontraindikováno
Aprepitant, loperamid, netupitant	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace aprepitantu.	Používejte s opatrností
<b>Imunosupresiva</b>		
Sirolimus (rapamycin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace sirolimu.	Nedoporučuje se
Cyklosporin, takrolimus	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace cyklosporinu.	Používejte s opatrností
0,03 mg/kg takrolimu i.v. denně	Takrolimus i.v. koncentrace ↑	Používejte s opatrností
<b>Látky upravující hladinu lipidů</b>		
Lomitapid	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace lomitapidu.	Kontraindikováno
40 mg lovastatinu	Lovastatin $C_{max}$ ↑ 14,5 až > 20násobně, AUC ↑ > 14,8 až > 20násobně Kyselina lovastatinová $C_{max}$ ↑ 11,5 až 13násobně, AUC ↑ 15,4 až 20násobně	Kontraindikováno
40 mg simvastatinu	Kyselina simvastatinová $C_{max}$ ↑	Kontraindikováno

	17násobně, AUC ↑ 19násobně	
Atorvastatin	Kyselina atorvastatinová: C <sub>max</sub> ↔ až ↑2,5násobně, AUC ↑ 40 % to 3násobně	Nedoporučuje se
<b>Psychoanaleptika; psycholeptika (jako jsou antipsychotika, anxiolytika nebo hypnotika)</b>		
Lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
7,5 mg midazolamu (orální)	Midazolam (orální) C <sub>max</sub> ↑ 2,5 až 3,4násobně, AUC ↑ 6,6 až 10,8násobně	Kontraindikováno
0,25 mg triazolamu	Triazolam C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Kontraindikováno
0,8 mg alprazolamu	Alprazolam C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 2,8násobně	Používejte s opatrností
3 mg aripiprazolu	Aripiprazol C <sub>max</sub> ↑ 19 %, AUC ↑ 48%	Používejte s opatrností
0,5 mg brotizolamu	Brotizolam C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 2,6násobně	Používejte s opatrností
10 mg buspironu	Buspiron C <sub>max</sub> ↑ 13,4násobně, AUC ↑ 19,2násobně	Používejte s opatrností
7,5 mg midazolamu (i.v.)	7,5 mg midazolamu (i.v.) koncentrace ↑  Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace midazolamu po perorálním podání.	Používejte s opatrností
2–8 mg risperidonu denně	Koncentrace risperidonu a jeho aktivních metabolitů ↑	Používejte s opatrností
7,5 mg zopiklonu	Zopiklon C <sub>max</sub> ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Používejte s opatrností
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
<b>Jiná léčiva respiračního systému</b>		
200/250 mg Lumakaftor/Ivakaftor p.o. 2× denně	Ivakaftor C <sub>max</sub> ↑ 3,6násobně, AUC ↑ 4,3násobně Lumakaftor C <sub>max</sub> ↔, AUC ↔	Nedoporučuje se
Ivakaftor	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol	Používejte s opatrností

	způsobuje zvýšení koncentrace Ivakaftoru.	
<b>Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému; jiná gynekologika</b>		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
<b>Urologika</b>		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Fesoterodin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace aktivního metabolitu 5-hydroxymethyl tolterodinu.	Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin nebo jater: kontraindikováno  Lehká porucha funkce ledvin nebo jater: Je třeba se vyhnout současnému podávání.  Normální funkce ledvin nebo jater: Používejte opatrně, maximální dávka fesoterodinu nesmí přesáhnout 4 mg.
Solifenacin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace solifenacinu.	Těžká porucha funkce ledvin: Kontraindikováno.  Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater: Kontraindikováno.  Používejte opatrně u všech ostatních pacientů, maximální dávka solifenacinu nesmí přesáhnout 5 mg.
Vardenafil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace vardenafilu.	Kontraindikováno u pacientů nad 75 let; v ostatních případech se nedoporučuje.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektilní dysfunkce a benigní hyperplazie prostaty), tamsulosin, tolterodin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil	Nebylo studováno přímo, ale	Používejte s opatrností

(erektilní dysfunkce)	předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	
5 mg oxybutyninu	Oxybutynin $C_{max}$ ↑ 2násobně, AUC ↑ 2násobně  N-desethyloxybutynin $C_{max}$ ↔, AUC ↔  Po transdermálním podání: Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol po transdermálním podání způsobuje zvýšení koncentrace oxybutyninu.	Používejte s opatrností
<b>Ostatní léčivé látky</b>		
Kolchicin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace kolchicinu.	Kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.  U ostatních pacientů se užívání nedoporučuje.
Eliglustat	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace eliglustatu.	Kontraindikováno u pomalých metabolizátorů (PM) substrátů CYP2D6.  Kontraindikováno u středně metabolizujících (IM) nebo rychlých metabolizátorů (EM) substrátů CYP2D6, kteří užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6.  U IM a EM substrátů CYP2D6 používejte s opatrností.  U EM substrátů CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater je třeba zvážit dávku eliglustatu 84 mg/den.
Cinakalcet	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itraconazol způsobuje zvýšení koncentrace cinakalcetu.	Používejte s opatrností

**Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci itraconazolu (jako je rifampicin, rifabutin a fenytoin)**

Léčivé přípravky, které snižují žaludeční sekreci (jako jsou léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, např. sloučeniny hliníku, antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů nebo inhibitory

protonové pumpy), ovlivňují absorpci itraconazolu. Při současném užívání těchto léčivých přípravků s tobolkami obsahujícími itraconazol se doporučuje opatrnost:

Při současné léčbě léčivým přípravkem ke snížení žaludeční sekrece se doporučuje itraconazol užívat spolu s kyselým nápojem (nedietní kolový nápoj).

Léčivé přípravky neutralizující žaludeční kyselinu (jako jsou sloučeniny hliníku) se mají užívat nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po použití itraconazolu.

Po podání itraconazolu je třeba sledovat antimykotickou aktivitu a dávku itraconazolu podle potřeby zvyšovat.

Současné podávání itraconazolu se silnými induktory enzymů CYP3A4 může oslabit expozici itraconazolu a hydroxyitraconazolu tak silně, že účinnost může být snížena. Mezi ně patří:

- Antibakteriální látky: isoniazid, rifabutin (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itraconazolem“), rifampicin.
- Antikonvulziva: karbamazepin (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itraconazolem“), fenobarbital, fenytoin.
- Antivirotika: efavirenz, nevirapin.
- Rostlinné léčivé přípravky: *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná).

Podávání silných induktorů enzymu CYP3A4 s itraconazolem se proto nedoporučuje. Doporučuje se vyhnout se užívání těchto léčivých přípravků po dobu až dvou týdnů před a během léčby itraconazolem, pokud přínos nepřeváží riziko potenciálně snížené účinnosti itraconazolu. V případě souběžného podávání se doporučuje sledovat antimykotickou účinnost a podle potřeby zvyšovat dávku itraconazolu.

#### **Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci itraconazolu**

Účinné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit expozici itraconazolu. Mezi ně patří:

- Antibakteriální látky: ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin.
- Antivirotika: darunavir posílený ritonavirem, fosamprenavir posílený ritonavirem, indinavir, ritonavir (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itraconazolem“) a telaprevir.

Při současném podávání těchto léčivých přípravků s itraconazolem se doporučuje opatrnost. Doporučuje se, aby pacienti, kteří musí užívat itraconazol současně se silnými inhibitory CYP3A4, byli pečlivě sledováni ohledně známek nebo příznaků zesíleného nebo prodlouženého farmakologického účinku itraconazolu a jejich dávka itraconazolu byla podle potřeby snížena. Kde je to vhodné, doporučuje se měřit plazmatickou koncentraci itraconazolu.

#### **Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být itraconazolem zvýšena**

Itraconazol a jeho hlavní metabolit, hydroxyitraconazol, může inhibovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 a inhibovat transport léčivé látky P-glykoproteinem. To může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím tohoto léčivého přípravku a/nebo jeho aktivních metabolitů, pokud je podáván současně s itraconazolem. Účinek itraconazolu na zvýšení AUC jiných léků může být zvýšen až 11násobně, jak bylo pozorováno při současném podávání 200 mg itraconazolu denně a perorálního midazolamu (citlivý substrát CYP3A4). Tyto zvýšené plazmatické koncentrace mohou zvýšit nebo prodloužit terapeutické i nežádoucí účinky tohoto léčivého přípravku. Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A4, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, mohou být kontraindikovány pro současné podávání s itraconazolem, protože tato kombinace může vést k ventrikulární tachyarytmii, včetně nástupu torsade de pointes, potenciálně život ohrožující arytmie. Plného inhibičního účinku není dosaženo, dokud není dosaženo ustáleného stavu itraconazolu. U itraconazolu to může trvat přibližně 15 dní (viz bod 5.2). Po ukončení léčby klesne plazmatická koncentrace itraconazolu na téměř nedetekovatelnou koncentraci během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. U pacientů s cirhózou jater nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 může plazmatická koncentrace klesat ještě pomaleji. To je zvláště významné při zahájení léčby léčivými přípravky, jejichž metabolismus je itraconazolem narušen.

Příklady léčivých přípravků, jejichž plazmatické koncentrace mohou být zvýšeny itraconazolem, seřazené podle tříd léčiv a s doporučeními týkajícími se souběžného užívání s itraconazolem:

<b>Terapeutická skupina</b>	<b>Kontraindikováno</b>	<b>Nedoporučuje se</b>	<b>Používejte s opatrností</b>
Antagonisté alfa-adrenergických receptorů		Tamsulosin	
Analgetika		Fentanyl	Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublingvální), kanabinoidy, metadon***, sufentanil
Antiarytmika	Disopyramid, dofetilid, dronedaron, chinidin		Digoxin
Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	Telithromycin, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin	Rifabutin*	Telithromycin
Antikoagulancia, antitrombotika	Dabigatran, tikagrelor	Apixaban, rivaroxaban	Kumariny, cilostazol
Antiepileptika		Karbamazepin*	
Léčiva k terapii diabetu			Repaglinid, saxagliptin
Antihelmintika a antiprotozoika	Halofantrin		Praziquantel
Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Mizolastin, terfenadin	Ebastin	
Antimigrenika	Námelové alkaloidy, jako je dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin a metylergometrin (metylergonovin)	Eletriptan	
Antineoplastika	Irinotekan	Axitinib, dabrafenib,	Bortezomib, busulfan,
		Dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, ponatinib, trimetrexát, vinka alkaloidy
Antipsychotika, anxiolytika, hypnotika a sedativa	Lurasidon, perorální midazolam, pimoqid, kvetiapin, sertindol, triazolam		Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam i.v., perospiron, risperidon

Antivirotika pro systémovou aplikaci		Simeprevir	Maraviroc, indinavir* *, ritonavir** , sachinavir
Beta-blokátory			Nadolol
Blokátory kalciových kanálů	Bepridil, lerkanidipin, nisoldipin	Felodipin	Jiné dihydropyridiny, verapamil
Léčivé přípravky pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění, různé třídy látek	Aliskiren, ivabradin, ranolazin	Riociguat	Bosentan
Diuretika	Eplerenon		
Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	Cisaprid, domperidon		Aprepitant
Imunosupresiva		Ciclesonid, everolimus, temsirolimus	Budesonid, cyklosporin, dexamethason, flutikason, methylprednisolon, rapamycin (také známý jako sirolimus), takrolimus
Látky upravující hladinu lipidů	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin	
Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest		Salmeterol	
Antidepresiva			Reboxetin
Urologika	Darifenacin, fesoterodin u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin, sildenafil k léčbě plicní hypertenze, solifenacin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, vardenafil u mužů and 75 let	Tolterodin, vardenafil u mužů ve věku 75 let a mladší	Fesoterodin, oxybutynin, sildenafil, k léčbě erektilní dysfunkce, solifenacin, tadalafil
Ostatní	Kolchicin, u pacientů s poškozením jater nebo ledvin	Kolchicin	Alitretinoin (perorální léková forma), cinacalcet, tolvaptan

\* Viz také „Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci itraconazolu“

\*\* Viz také „Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci itraconazolu“

\*\*\* Byly hlášeny torsade de pointes

### **Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být itraconazolem snížena**

Současné podávání itraconazolu s NSAID meloxicamem může snížit plazmatickou koncentraci meloxicamu. Při současném podávání meloxicamu s itraconazolem se doporučuje opatrnost; to zahrnuje monitorování s ohledem na sníženou účinnost meloxicamu a v případě potřeby úpravu dávky.

### Pediatrická populace

Studie k identifikaci interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Prokanazol lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu itraconazolem (viz bod 4.3).

Ve studiích na zvířatech prokázal itraconazol reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Informace o užívání itraconazolu během těhotenství jsou omezené. V rámci sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy kongenitálních abnormalit, zahrnujících skeletální, urogenitální, kardiovaskulární a oftalmologické malformace včetně chromozomálních a mnohočetných malformací. Kauzální vztah s itraconazolem nebyl prokázán.

Epidemiologické údaje o expozici itraconazolu během prvního trimestru těhotenství (u většiny pacientek krátkodobě léčených pro vulvovaginální kandidózu) neukázaly zvýšené riziko malformací v porovnání s kontrolními subjekty, které nebyly vystaveny žádným známým teratogenům. Studie na potkanech ukázaly, že itraconazol prochází placentou.

##### *Ženy ve fertilním věku*

Ženy ve fertilním věku, které užívají itraconazol, mají používat antikoncepční opatření. V účinných antikoncepčních opatřeních je nezbytné pokračovat až do příští menstruace po ukončení léčby přípravkem Prokanazol.

##### Kojení

Velmi malé množství itraconazolu je vylučováno do mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání Prokanazolu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možnost výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, poruchy zraku a ztráta sluchu (viz bod 4.8), které mohou v některých případech nastat.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled nežádoucích účinků

Níže uvedený seznam uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>
<b><u>Infekce a infestace</u></b>		sinusitida, infekce horních cest dýchacích, rinitida	
<b><u>Poruchy krve a lymfatického systému</u></b>			leukopenie

<b><u>Poruchy imunitního systému</u></b>		hypersenzitivita (viz bod 4.4)	sérová nemoc, angioneurotický edém, anafylaktická reakce
<b><u>Poruchy metabolismu a výživy</u></b>			hypertriglyceridemie
<b><u>Poruchy nervového systému</u></b>	bolest hlavy		parestezie hypestezie dysgeuzie
<b><u>Poruchy oka</u></b>			poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění a diplopie)
<b><u>Poruchy ucha a labyrintu</u></b>			dočasná nebo trvalá ztráta sluchu (viz bod 4.4), tinitus
<b><u>Srdeční poruchy</u></b>			kongestivní srdeční selhání (viz bod 4.4)
<b><u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u></b>			dyspnoe
<b><u>Gastrointestinální poruchy</u></b>	abdominální bolest nauzea	zvracení průjem zácpa dyspepsie flatulence	pankreatitida
<b><u>Poruchy jater a žlučových cest</u></b>		abnormální funkce jater	těžká hepatotoxicita (včetně některých případů akutního selhání jater s letálním důsledkem) (viz bod 4.4), hyperbilirubinemie

<b><u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u></b>		kopřivka vyrážka svědění	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, alopecie, fotosenzitivita.
<b><u>Poruchy ledvin a močových cest</u></b>			polakisurie
<b><u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u></b>		menstruační poruchy	erektilní dyfunkce
<b><u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u></b>			edém
<b><u>Vyšetření</u></b>			zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující seznam obsahuje další nežádoucí účinky spojované s itrakonazolem, které byly hlášeny z klinických studií s itrakonazolem ve formě perorálního roztoku a itrakonazolem i.v., kromě nežádoucího účinku “zánět v místě aplikace injekce”, který je specifický pro injekční podání.

**Poruchy krve a lymfatického systému:** granulocytopenie, trombocytopenie.

**Poruchy imunitního systému:** anafylaktická reakce.

**Poruchy metabolismu a výživy:** hyperglykemie, hyperkaleémie, hypokalemie, hypomagnezemie

**Psychiatrické poruchy:** stavy zmatenosti

**Poruchy nervového systému:** periferní neuropatie (viz bod 4.4), závrať, somnolence, třes

**Srdeční poruchy:** Srdeční selhání, selhávání levé síně, tachykardie

**Cévní poruchy:** hypertenze, hypotenze

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** plicní edém, dysfonie, kašel

**Gastrointestinální poruchy:** gastrointestinální poruchy

**Poruchy jater a žlučových cest:** selhání jater (viz bod 4.4), hepatitida, žloutenka

**Poruchy kůže a podkožní tkáně:** erytematózní vyrážka, hyperhidróza

**Poruchy svalové a pojivové tkáně:** myalgie, artralgie

**Poruchy ledvin a močových cest:** porucha funkce ledvin, močová inkontinence

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** generalizovaný edém, otok obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, únava, zimnice

**Vyšetření:** zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení hladiny urey v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, abnormální močové testy.

### Pediatrická populace

Bezpečnost itraconazolu ve formě tobolek byla hodnocena u 165 pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let, kteří se zúčastnili 14 klinických studií (4 dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie, 9 otevřených studií a 1 studie s otevřenou fází následovanou dvojitě zaslepenou fází). Tito pacienti dostali alespoň jednu perorální dávku itraconazolu k léčbě plíšňových infekcí a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základě souhrnných údajů o bezpečnosti z těchto klinických studií byly u pediatrických pacientů nejčastěji hlášeny tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (3,0 %), zvracení (3,0 %), bolest břicha (2,4 %), průjem (2,4 %), abnormální jaterní funkce (1,2 %), hypotenze (1,2 %), nauzea (1,2 %) a kopřivka (1,2 %). Obecně je charakter nežádoucích účinků u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých, ale jejich výskyt je u pediatrických pacientů vyšší.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Nežádoucí účinky hlášené při předávkování obecně odpovídají nežádoucím účinkům již uvedeným v tomto souhrnu údajů o přípravku pro itraconazol (viz bod 4.8).

### Léčba

V případě předávkování je třeba přijmout podpůrná opatření. Itraconazol nelze odstranit hemodialýzou. Specifické antidotum není známo.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty, itraconazol, ATC kód: J02AC02.

### Mechanismus účinku

Studie *in vitro* prokázaly, že itraconazol inhibuje syntézu ergosterolu inhibicí fungální 14 $\alpha$ -demethylázy. To vede k vyčerpání ergosterolu a k narušení membránové syntézy hub. Ergosterol je důležitou složkou buněčných membrán hub.

### Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Pochopení vztahu mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou itraconazolu a obecně triazolů je nedostatečné a je komplikováno omezeným pochopením farmakokinetiky antifungálních látek.

### Mechanismy resistance

Zdá se, že rezistence hub vůči azolům se vyvíjí pomalu a je často způsobena různými genetickými mutacemi. Byly popsány následující mechanismy:

- Nadměrná exprese genu ERG11, který kóduje 14-alfa-demethylázu (cílový enzym).
- Bodové mutace v ERG11, které vedou ke snížené afinitě 14-alfa-demethylázy k itraconazolu. Nadměrná exprese transportéru léčiva, která vede ke zvýšenému vylučování itraconazolu z buněk hub (tj. odstranění itraconazolu z místa působení).
- Zkřížená rezistence. Zkřížená rezistence mezi léčivy ze třídy azolů byla pozorována u druhů *Candida*, ačkoli rezistence na jedno léčivo z této třídy nemusí nutně znamenat rezistenci na jiné azoly.

Studie *in vitro* prokázaly, že itraconazol inhibuje růst širokého spektra hub patogenních pro člověka v koncentracích obvykle mezi  $\leq 0,025$  a  $0,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ . Tyto zahrnují:

Dermatofyty (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); kvasinkové houby (*Candida spp.* včetně *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporum spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.* vč. *H. casulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitides*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffe* a také řada dalších hub a kvasinek.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* a *Candida tropicalis* jsou obecně nejméně citlivé druhy *Candida*, přičemž některé izoláty jasně prokazují rezistenci na itraconazol *in-vitro*.

Nejdůležitějšími druhy hub, které nejsou inhibovány itraconazolem, jsou zygomycety (například *Rhizopus spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Mucor spp.* a *Absidia spp.*); *Fusarium spp.*; *Scedosporium spp.* a *Scopulariopsis spp.*

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné farmakokinetické vlastnosti

Maximální plazmatické hladiny itraconazolu je dosaženo do 2-5 hodin po perorálním podání. V důsledku nelineární farmakokinetiky dochází k akumulaci itraconazolu v plazmě při opakovaném podávání. Obecně je ustálené koncentrace dosaženo přibližně za 15 dní, s hodnotami  $C_{\text{max}}$   $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$  po dávce 100 mg jednou denně,  $1,1 \mu\text{g} / \text{ml}$  po dávce 200 mg jednou denně a  $2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$  po dávce 200 mg dvakrát denně. Terminální poločas eliminace itraconazolu se obvykle pohybuje mezi 16 a 28 hodinami po podání jednorázové dávky a při opakovaném podávání stoupá na 34 až 42 hodin. Pokud je léčba ukončena, plazmatická koncentrace itraconazolu klesne téměř na hodnotu limitu detekce během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. Průměrná plazmatická clearance itraconazolu po intravenózním podání je 278 ml/min. Kvůli nasycenému metabolismu v játrech klesá clearance itraconazolu při vyšších dávkách.

### Absorpce

Po perorálním podání je itraconazol rychle absorbován. Maximální plazmatické hladiny nezměněného léčiva je dosaženo během 2 až 5 hodin po podání tobolky. Absolutní biologická dostupnost itraconazolu je 55 %. Maximální perorální biologické dostupnosti je dosaženo, pokud je itraconazol užíván bezprostředně po běžném jídle.

Absorpce itraconazolu je narušena u pacientů se sníženou aciditou žaludku, jako jsou pacienti užívající léčivé přípravky ke snížení žaludeční sekrece (např. antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů nebo inhibitory protonové pumpy) nebo pacienti s achlorhydrií způsobenou určitým onemocněním (viz body 4.4 a 4.5). Podáváním itraconazolu nalačno lze zvýšit absorpci, pokud se užívá s kyselým nápojem, jako je kolový nápoj. Pokud byl itraconazol užíván nalačno v jedné 200 mg dávce s kolovým nápojem a bez stravy po předlčení ranitidinem (antagonista H<sub>2</sub>-receptoru), byla absorpce itraconazolu srovnatelná s absorpcí samotného itraconazolu.

Expozice itraconazolu je u tobolek nižší než u perorálního roztoku, pokud je podána stejná dávka.

### Distribuce

Itraconazol se z 99,8 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na plazmatický albumin (99,6 % pro hydroxymetabolit). Itraconazol má také významnou afinitu k lipidům. Pouze 0,2 % látky je přítomno v plazmě ve volné formě. Itraconazol má velký distribuční objem v těle  $> 700 \text{ l}$ , což naznačuje jeho rozsáhlou distribuci do tělesných tkání: koncentrace nalezené v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a svalech byly 2 až 3násobně vyšší než odpovídající plazmatické koncentrace a absorpce do keratinových tkání, zejména do kůže, byla až čtyřnásobně vyšší. Koncentrace v mozkomíšním moku jsou podstatně nižší než v plazmě, lze však prokázat účinnost proti infekcím v mozkomíšním moku.

### **Biotransformace**

Itrakonazol je rozsáhle metabolizován v játrech a produkuje velké množství metabolitů. Studie *in vitro* prokázaly, že CYP3A4 je základním enzymem v metabolismu itrakonazolu. Hlavním metabolitem je hydroxyitakonazol, který má antimykotickou aktivitu srovnatelnou s itrakonazolem *in vitro*. Minimální plazmatické koncentrace metabolitů jsou přibližně dvojnásobně vyšší než koncentrace itrakonazolu.

### **Eliminace**

Itrakonazol je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů močí (35 %) a stolicí (54 %) během jednoho týdne po podání roztoku obsahujícího itrakonazol. Renální exkrece itrakonazolu a aktivního metabolitu hydroxyitakonazolu představuje méně než 1% intravenózní dávky. Po perorální radioaktivně značené dávce se vylučování nezměněné látky stolicí pohybuje mezi 3 % a 18 % podané dávky.

Protože se redistribuce itrakonazolu z keratinové tkáně zdá být zanedbatelná, lze předpokládat, že itrakonazol je z těchto tkání eliminován epidermální regenerací. Zatímco itrakonazol již nelze detekovat v plazmě do 7 dnů po ukončení léčby, terapeutické hladiny zůstávají v kůži po dobu 2 až 4 týdnů po 4 týdnech léčby. V nehtu lze hladiny itrakonazolu detekovat do 1 týdne od začátku léčby; po ukončení 3měsíčního léčebného cyklu lze v nehtu detekovat terapeutické hladiny po dobu dalších nejméně 6 měsíců.

### **Zvláštní populace**

#### *Porucha funkce jater*

Itrakonazol je převážně metabolizován v játrech. Byla provedena farmakokinetická studie na 6 zdravých subjektech a 12 pacientech s jaterní cirhózou, jimž byla podána jedna 100 mg dávka itrakonazolu ve formě tobolek. U pacientů s jaterní cirhózou bylo ve srovnání se zdravými jedinci pozorováno statisticky významné snížení průměrné  $C_{max}$  (47 %) a zdvojnásobení eliminačního poločasu itrakonazolu ( $37 \pm 17$  oproti  $16 \pm 5$  hodin). Celková expozice itrakonazolu měřená pomocí AUC však byla u pacientů s jaterní cirhózou a u zdravých subjektů podobná. Nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém užívání itrakonazolu u pacientů s cirhózou jater (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Farmakokinetická studie, ve které byla podána jedna dávka 200 mg itrakonazolu (4 tobolky po 50 mg), byla provedena na třech skupinách pacientů s poruchou funkce ledvin (uremie:  $n = 7$ ; hemodialýza:  $n = 7$ ; a kontinuální ambulantní peritoneální dialýza:  $n = 5$ ). U uremických pacientů s průměrnou clearance kreatininu  $13 \text{ ml / min} \times 1,73 \text{ m}^2$  byla expozice měřená AUC mírně snížena ve srovnání s pacienty s normálními parametry. Tato studie neprokázala žádný významný účinek hemodialýzy nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy na farmakokinetiku itrakonazolu ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  a AUC0-8h). Křivka závislosti plazmatické koncentrace na čase ukázala vysokou interindividuální variabilitu ve všech třech skupinách.

Po jednorázové intravenózní dávce byly průměrné terminální poločasy itrakonazolu u pacientů s lehkou (definovanou v této studii jako  $CrCl 50\text{--}79 \text{ ml / min}$ ), středně těžkou (definovanou v této studii jako  $CrCl 20\text{--}49 \text{ ml / min}$ ) a těžkou poruchou funkce ledvin (definované v této studii jako  $CrCl <20 \text{ ml / min}$ ) srovnatelné s těmi u zdravých subjektů (průměrné rozmezí 42–49 hodin u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a 48 hodin u zdravých subjektů). Celková expozice itrakonazolu měřená pomocí AUC byla snížena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 30 %, respektive o 40%, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém užívání itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dialýza nemá žádný vliv na poločas nebo clearance itrakonazolu nebo hydroxyitakonazolu.

#### *Pediatrická populace*

O použití itrakonazolu u pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Klinické farmakokinetické studie u dětí a dospívajících ve věku od 5 měsíců do 17 let byly provedeny s tobolkami itrakonazolu, perorálním roztokem a s intravenózní formou. Individuální dávkování tobolek a

perorálního roztoku se pohybuje mezi 1,5 a 12,5 mg / kg tělesné hmotnosti / den, užívaných jednou nebo dvakrát denně. Intravenózní forma byla použita buď jako jediná infuze 2,5 mg / kg tělesné hmotnosti nebo jako infuze 2,5 mg / kg tělesné hmotnosti jednou nebo dvakrát denně. Při stejné denní dávce podávané ve dvou dávkách denně ve srovnání s jednou dávkou denně byly maximální a minimální koncentrace srovnatelné s dospělými, kterým byla podávána jedna dávka denně. Nebyla pozorována žádná významná závislost AUC itrakonazolu nebo celkové tělesné clearance na věku; byla však zjištěna slabá souvislost mezi věkem a distribučním objemem itrakonazolu,  $C_{max}$  a rychlostí terminálního poločasu eliminace. Clearance a distribuční objem itrakonazolu se zdají být závislé na tělesné hmotnosti.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní toxicity po perorálním podání itrakonazolu na myších, potkanech, morčatech a psech ukazují na velké rozmezí bezpečnosti (3 až 16krát vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka (MRHD) v mg/m<sup>2</sup>).

Itrakonazol není primárním karcinogenem u potkanů nebo myši při dávkách 20 až 80 mg/kg.

Předklinické údaje o itrakonazolu neprokázaly genotoxicitu, primární karcinogenitu ani negativní vliv na fertilitu. Při vysokých dávkách 40 a 80 mg/kg/den (1 a 2násobek MRHD v mg/m<sup>2</sup>) byly pozorovány účinky v kůře nadledvin, játrech a mononukleárním fagocytárním systému. Zdá se však, že mají malý význam pro navrhované klinické použití. U potkanů a myši bylo zjištěno, že vysoké dávky itrakonazolu způsobují na dávce závislé zvýšení maternální toxicity, embryotoxicity a teratogenity. Obecně byla po dlouhodobém podávání itrakonazolu u mladých psů zjištěna nižší kostní minerální hustota (až do 20 mg/kg [2násobek MRHD v mg/m<sup>2</sup>] nebyla pozorována toxicita) a snížená aktivita kostní růstové ploténky. U potkanů bylo pozorováno ztenčení substantia compacta velkých kostí a zvýšená křehkost kostí.

Itrakonazol byl podroben řadě standardních předklinických testů bezpečnosti. Studie akutní toxicity na myších, potkanech, morčatech a psech naznačují velké rozmezí bezpečnosti. Studie toxicity na potkanech a psech po dlouhodobém podávání ukázaly, že itrakonazol má primární toxický účinek na různé orgány nebo tkáně: kůra nadledvin, játra a mononukleární fagocytární systém; navíc došlo k poruchám metabolismu lipidů, které se projevovaly ve formě xantomových buněk v různých orgánech. Po vysokých dávkách histologie kůry nadledvin ukázala reverzibilní otok s buněčnou hypertrofií zona reticularis a fasciculata, která byla někdy doprovázena ztenčením zona glomerulosa. Při vysokých dávkách byly zjištěny reverzibilní změny v játrech. Mírné změny byly pozorovány v sinusoidních buňkách a ve vakuolizaci hepatocytů, přičemž tyto ukazovaly na buněčnou dysfunkci, ale bez viditelné hepatitidy nebo hepatocelulární nekrózy.

Histologické změny mononukleárního fagocytového systému byly charakterizovány hlavně makrofágy se zvýšeným množstvím albuminového materiálu v různých parenchymových tkáních.

Nejsou žádné známky mutagenního potenciálu itrakonazolu. U myši a samic potkanů nevykazoval itrakonazol žádné primární karcinogenní účinky. U samců potkanů byl prokázán zvýšený výskyt sarkomu měkkých tkání, který je přičítán nárůstu nenádorové, chronické zánětlivé reakce pojivové tkáně v důsledku zvýšené hladiny cholesterolu a usazenin cholesterolu v pojivové tkáni. Celkový výskyt nádorů u potkanů, kterým byl itrakonazol podáván, byl srovnatelný s kontrolní skupinou.

Během léčby itrakonazolem nebyly zaznamenány žádné známky primárního vlivu na plodnost. Bylo zjištěno, že vysoké dávky itrakonazolu způsobují u potkanů a myši zvýšení maternální toxicity, embryotoxicity a teratogenity závislé na dávce. U potkanů se teratogenita projevovala primárně ve formě kosterních defektů, u myši ve formě encefalokél a makroglosie. U králíků nebyly pozorovány žádné podobné účinky (dávka až 80 mg/kg tělesné hmotnosti). Ve studii perinatálního a postnatálního vývoje nebyly pozorovány žádné účinky, s výjimkou mírného snížení hmotnosti u mladých zvířat a ve skupině s dávkou 80 mg/kg tělesné hmotnosti, způsobené sníženým příjmem krmiva a přírůstkem hmotnosti u samic. K deformacím nedošlo.

Po dlouhodobém podávání itrakonazolu byl u mladých psů pozorován nižší obsah minerálů v kostech.

Ve třech toxikologických studiích na potkanech způsobil itraconazol poškození kostí. Toto poškození zahrnovalo sníženou aktivitu kostní růstové ploténky, ztenčení substantia compacta velkých kostí a zvýšenou křehkost kostí.

#### Reprodukční toxicita

U potkanů a myší bylo zjištěno, že itraconazol v dávkách 40, 80 a 160 mg/kg (0,5; 1 a 4násobek MRHD v mg/m<sup>2</sup>) způsobuje na dávce závislé zvýšení maternální toxicity, embryotoxicity a teratogenity. U potkanů se teratogenita projevila především ve formě defektů skeletu, u myší ve formě encefalokély a makroglosie. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky při dávce do 80 mg/kg (čtyřnásobek MRHD v mg/m<sup>2</sup>).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Zrněný cukr (sacharóza, kukuřičný škrob)  
Poloxamer 188  
Hypromelosa  
Indigokarmín (E 132)  
Chinolinová žlut' (E 104)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Želatina  
Čištěná voda

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/ PVC/Al (neprůhledný) blistr, krabička.  
Velikost balení: 4, 6, 14, 18, 28 nebo 30 tobolek.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/243/03-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 7. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 3. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 4. 2022