

## 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.

Tvrdé 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 a orální kandidóza, onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami,
- systémové mykózy: systémová aspergilóza a kandidóza, kryptokokóza (včetně kryptokokové meningitidy), histoplazmóza, sporotrichóza, parakokcidioidomykóza, blastomykóza a další zřídka se vyskytující systémové nebo tropické mykózy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Indikace	Dávka	Trvání léčby
Gynekologické indikace: Vulvovaginální kandidóza	200 mg 1× denně nebo 200 mg 2× denně	3 dny 1 den
Dermatologické/oftalmologické indikace: Pityriasis versicolor Dermatomykózy	200 mg 1× denně 200 mg 1× denně nebo 100 mg 1× denně	7 dní 7 dní 15 dní

Vysoce keratinizované oblasti jako plantární tinea pedis a palmární tinea manus vyžadují dávkování 200 mg 2× denně po 7 dní nebo 100 mg 1× denně po 30 dní.

Orální kandidóza: 100 mg 1× denně 15 dní

U některých imunodeficitních pacientů, např. neutropenických, u pacientů s AIDS nebo u pacientů s transplantovanými orgány může být snížena perorální biologická dostupnost itraconazolu. Z tohoto důvodu může nastat potřeba zdvojnásobit dávkování.

Mykotická keratitida: 200 mg 1× denně 21 dní

## Onychomykózy

- pulsní terapie viz tabulka níže.

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. Klinická odpověď se stane evidentní po obnově nehtů, která následuje po ukončení léčby.

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		

Kontinuální terapie: 2 tobolky denně (200 mg 1× denně) po tři měsíce.

Eliminace itraconazolu z kožní a nehtové tkáně je pomalejší než z plazmy. Optimální klinické a mykologické odezvy je tedy dosaženo za 2–4 týdny po ukončení léčby kožních infekcí a za 6–9 měsíců po ukončení léčby infekcí nehtů.

Indikace	Dávka	Délka léčby	Poznámka
Aspergilóza	200 mg 1× denně	2–5 měsíců	Zvýšení dávky na 200 mg 2× denně v případě invazivní nebo diseminované choroby
Kandidóza Nemeningeální případy	100–200 mg 1× denně 200 mg 1× denně	3 týdny – 7 měsíců 2 měsíce – 1 rok	
Udržovací terapie: Nemeningeální kryptokokóza Kryptokoková meningitida Histoplazmóza	200 mg 1× denně 200 mg 2× denně 200 mg 1× denně – 200 mg 2× denně	8 měsíců	
Sporotrichóza	100 mg 1× denně	3 měsíce	
Parakocidiiodomykóza	100 mg 1× denně	6 měsíců	
Chromomykóza	100–200 mg 1× denně	6 měsíců	
Blastomykóza	100 mg 1× denně – 200 mg 2× denně	6 měsíců	

### *Pediatrická populace*

Omezená zkušenost bezpečného podávání existuje pro dávku 5 mg/kg denně rozděleně ve dvou dávkách. Vzhledem k dávce itraconazolu 100 mg v jedné tobolce lze toto dávkování aplikovat pro děti a dospívající nad 40 kg tělesné hmotnosti.

### *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. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost.

### Způsob podání

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

## 4.3 Kontraindikace

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

- Následující léky:
  - substráty metabolizované CYP3A4, které mohou prodloužit QT interval, např. terfenadin, astemizol, bepridil, mizolastin, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol (levomethadyl), chinidin, pimozid, sertindol. Může dojít ke zvýšení jejich plazmatických hladin, což může vést k prodloužení QT intervalu a vzácnému výskytu *torsade de pointes*.
  - inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizované CYP3A4, např. atorvastatin, lovastatin a simvastatin,
  - triazolam a perorální midazolam,
  - námelové alkaloidy, např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin,
  - eletriptan,
  - nisoldipin.
- Prokázaná ventrikulární dysfunkce, jako je kongestivní srdeční selhání (CHF) nebo CHF v anamnéze, s výjimkou léčby život ohrožujících nebo jiných závažných infekcí (viz bod 4.4).
- Těhotenství s výjimkou život ohrožujících situací (viz bod 4.6).  
Pokud přípravek užívají ženy ve fertilním věku, mají používat antikoncepční opatření. Je nezbytné dodržovat adekvátní antikoncepční opatření až do příští menstruace po ukončení terapie přípravkem Prokanazol.

#### 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 itraconazolu byl prokázán negativní inotropní účinek a v souvislosti s podáním itraconazolu 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 itraconazolu 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 svědčící pro rozvoj městnavého srdečního selhání. K těmto rizikovým faktorům patří srdeční onemocnění, jako např. ischemická choroba srdeční a chlopní vady; závažné plicní onemocnění, jako např. chronická obstrukční choroba bronchopulmonální; 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 by měly 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 itraconazolu; itraconazol může inhibovat metabolismus blokátorů kalciového kanálu. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při současném užívání itraconazolu a blokátorů kalciového kanálu (viz bod 4.5) z důvodu zvýšeného rizika CHF.

##### *Účinky na činnost jater*

V souvislosti s užíváním itraconazolu 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 itraconazolem 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. 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 itraconazolu z tobolek. Pacientům, kteří jsou léčeni současně léky neutralizujícími žaludeční kyselost (např. hydroxidem hlinitým), je nezbytné podávat tyto léky nejméně 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.

#### *Použití v pediatrii*

K dispozici je pouze omezené množství klinických dat týkajících se použití itraconazolu v pediatrii. Pediatričtí pacienti by měli Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převýší možná rizika.

#### *Použití u starších osob*

K dispozici je pouze omezené množství klinických dat týkajících se použití itraconazolu u starších osob. Tito pacienti by měli Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převýší možná rizika.

#### *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. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost. Perorální biologická dostupnost itraconazolu může být u pacientů se selháním ledvin snížena. Může být zvážena úprava dávky.

#### *Vypadávání vlasů*

U pacientů léčených itraconazolem bylo hlášeno přechodné nebo trvalé vypadávání vlasů. Mnoho těchto hlášení zahrnovalo současné podávání chinidinu, které je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Ztráta vlasů 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, by léčba měla být 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 by se jejich citlivost měla před zahájením léčby itraconazolem testovat.

### *Potenciál k interakcím*

Itraconazol vykazuje potenciál pro klinicky důležité lékové interakce (viz bod 4.5).

Itraconazol nemá být používán během 2 týdnů po ukončení léčby induktory CYP3A4 (rifampicin, rifabutin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná)). Použití itraconazolu s těmito léčivými látkami může vést k subterapeutickým plazmatickým hladinám itraconazolu, a tím k selhání léčby.

### *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**

### Léčiva ovlivňující absorpci itraconazolu

Léčiva, která snižují žaludeční aciditu, zhoršují absorpci itraconazolu z tobolek (viz bod 4.4).

### Léčiva ovlivňující metabolismus itraconazolu

Itraconazol je převážně metabolizován prostřednictvím cytochromu CYP3A4. Byly provedeny studie interakcí s rifampicinem, rifabutinem a fenytoinem, které jsou silnými induktory CYP3A4. Vzhledem k tomu, že biologická dostupnost itraconazolu a hydroxy-itraconazolu byla v těchto studiích snížena v takovém rozsahu, že může být podstatně redukována účinnost léčiva, nedoporučuje se kombinovat itraconazol s těmito silnými induktory enzymatického systému. Údaje z formální studie pro další enzymové induktory, jako např. karbamazepin, fenobarbital a izoniazid, nejsou k dispozici, avšak lze očekávat obdobné účinky.

Silné inhibitory tohoto enzymu, např. ritonavir, indinavir, klarithromycin a erythromycin, mohou zvýšit biologickou dostupnost itraconazolu.

### Vliv itraconazolu na metabolismus jiných léků

Itraconazol může inhibovat metabolismus léků metabolizovaných cytochromem skupiny 3A. To může vést ke zvýšení a/nebo prodloužení jejich účinků, včetně nežádoucích. Po ukončení léčby klesají plazmatické hladiny itraconazolu postupně, v závislosti na dávce a trvání léčby (viz bod 5.2). To má být vzato v úvahu při hodnocení inhibičního účinku itraconazolu na současně podávané léky.

Příklady:

*Léčiva, která jsou kontraindikována s itraconazolem:*

- astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, chinidin, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastin, pimozid, sertindol a terfenadin jsou kontraindikovány, protože současné užívání může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací těchto substrátů, což může vést k prodloužení QT intervalu a vzácnému výskytu *torsade de pointes*,
- inhibitory HMG-CoA-reduktázy metabolizované CYP3A4, jako atorvastatin, lovastatin a simvastatin,
- triazolam a perorální midazolam,
- námelové alkaloidy, jako dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin,
- eletriptan,
- nisoldipin.

Pozornost má být zvýšena při současném užívání itraconazolu s blokátory kalciového kanálu z důvodu zvýšeného rizika CHF. Kromě možných farmakokinetických interakcí týkajících se enzymu CYP3A4 metabolizujícího léčivo mohou mít blokátory kalciového kanálu negativní inotropní účinky, které mohou být aditivní k účinkům itraconazolu.

*Léčiva, která mají být užívána s opatrností a u nichž by měly být monitorovány plazmatické hladiny, účinky nebo nežádoucí účinky. Při případném současném podání s itraconazolem má být jejich dávkování dle potřeby redukováno:*

- perorální antikoagulancia,
- inhibitory HIV proteázy, jako např. ritonavir, indinavir, sachinavir,
- některá cytostatika, jako busulfan, docetaxel, trimetrexát a vinka-alkaloidy,
- blokátory kalciového kanálu metabolizované CYP3A4, jako např. dihydropyridiny a verapamil,
- některá imunosupresiva: cyklosporin, rapamycin (známý rovněž jako sirolimus) a takrolimus,
- některé glukokortikoidy, jako jsou budesonid, dexamethason, flutikason a methylprednisolon,
- digoxin (prostřednictvím inhibice P-glykoproteinu),
- ostatní: alfetanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, cilostazol, disopyramid, ebastin, fentanyl, halofantrin, intravenózní midazolam, reboxetin, repaglinid, rifabutin.

Nebyly pozorovány interakce itraconazolu se zidovudinem (AZT) a fluvastatinem. Nebyl pozorován induktivní účinek itraconazolu na metabolismus ethinylestradiolu a norethisteronu.

#### Vliv na vazbu na proteiny

Studie *in vitro* prokázaly, že neexistují interakce ve vazbě na plazmatické proteiny mezi itraconazolem a imipraminem, propranololem, diazepamem, cimetidinem, indometacinem, tolbutamidem a sulfadimidinem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Prokanazol nesmí být užíván v těhotenství s výjimkou život ohrožujících situací, kdy potenciální přínos pro matku převyší možné riziko poškození plodu (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 postmarketingového sledování 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.

### 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. Očekávaný prospěch léčby přípravkem Prokanazol by měl být proto posouzen v souvislosti s možným rizikem pro kojené dítě. V případě pochybností nemá pacientka kojit.

## **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**

Nežádoucí účinky uvedené níže byly hlášeny v klinických studiích s tobolkami itraconazolu a nebo jsou ze spontánních hlášení postmarketingového sledování všech lékových forem s itraconazolem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích, zahrnujících 2 104 itakonazolem léčených pacientů s dermatomykózami nebo onychomykózami, byly gastrointestinálního, kožního a jaterního původu.

Níže uvedený seznam uvádí nežádoucí účinky podle třídy 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).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Vzácné:* leukopenie.

*Není známo:* neutropenie, trombocytopenie.

#### Poruchy imunitního systému

*Méně časté:* hypersenzitivita\*.

*Není známo:* anafylaktické a anafylaktoidní reakce, angioneurotický edém, sérová nemoc.

#### Poruchy metabolismu a výživy

*Není známo:* hypertriacylglycerolemie, hypokalemie.

#### Poruchy nervového systému

*Méně časté:* bolesti hlavy, závratě, parestezie.

*Vzácné:* hypestezie.

*Není známo:* periferní neuropatie\*.

#### Poruchy oka

*Vzácné:* poruchy zraku.

*Není známo:* rozmazané vidění a diplopie.

#### Poruchy ucha a labyrintu

*Vzácné:* tinitus.

*Není známo:* dočasná nebo trvalá ztráta sluchu\*.

#### Srdeční poruchy

*Není známo:* kongestivní srdeční selhání.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Není známo:* plicní edém.

#### Gastrointestinální poruchy

*Časté:* abdominální bolest, nauzea.

*Méně časté:* zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie, dysgeuzie, flatulence.

*Vzácné:* pankreatitida.

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Méně časté:* hyperbilirubinemie, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy.

*Vzácné:* zvýšení hodnot jaterních enzymů.

*Není známo:* akutní jaterní selhání\*, hepatitida, hepatotoxicita\*.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* vyrážka.

*Méně časté:* kopřivka, alopecie, svědění.

*Není známo:* toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, fotosenzitivita.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

*Není známo:* myalgie, artralgie.

### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* polakisurie.

*Není známo:* inkontinence moči.

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

*Méně časté:* menstruační poruchy.

*Není známo:* erektilní dysfunkce.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Méně časté:* edém.

*Vzácné:* horečka.

\* viz bod 4.4.

### 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**

Žádné údaje nejsou k dispozici.

V případě náhodného předávkování je nutné přistoupit k podpůrným opatřením. Během první hodiny po požití je možné provést výplach žaludku. V případě potřeby lze podat aktivní uhlí. Itrakonazol nelze odstranit hemodialýzou.

Specifické antidotum není k dispozici.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Itrakonazol, triazolový derivát, je účinný proti infekcím způsobeným dermatofyty (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), kvasinkami (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.* včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* a různými jinými kvasinkami a plísněmi.

Studie *in vitro* prokázaly, že itraconazol narušuje v buňkách mikromycet syntézu ergosterolu, který představuje životně důležitou membránovou komponentu, a toto narušení syntézy vede v konečném důsledku k antimykotickému účinku.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Biologická dostupnost perorálního itraconazolu je maximální při podání bezprostředně po hlavním jídle. Vrcholových plazmatických hladin je dosaženo po perorálním podání za 3–4 hodiny. Vylučování z plazmy je bifázické s terminálním poločasem 1–1,5 dne. Během dlouhodobého podávání je dosaženo rovnovážného stavu po 1–2 týdnech. Koncentrace itraconazolu v plazmě za rovnovážného stavu, 3–4 hodiny po užití, jsou 0,4 µg/ml při užití 100 mg 1× denně, 1,1 µg/ml po užití 200 mg 1× denně a 2,0 µg/ml po užití 200 mg 2× denně.

Itrakonazol se z 99,8 % váže na plazmatické proteiny. Koncentrace v plné krvi představuje 60 % plazmatických hodnot. Vychytávání v keratinových tkáních, zvláště v kůži, je až 4× vyšší než v plazmě a uvolňování itraconazolu souvisí s regenerací epidermis. Na rozdíl od plazmatických



hladin, které jsou 7 dní po ukončení terapie již neprokazatelné, terapeutické tkáňové koncentrace v kůži přetrvávají 2–4 týdny po ukončení 4týdenní léčby. Již 1 týden po zahájení léčby byl itraconazol prokázán v nehtovém keratinu a jeho přítomnost přetrvávala minimálně 6 měsíců po ukončení tříměsíční léčby. Itraconazol je rovněž přítomen v mazu a v menší míře též v potu.

Itraconazol je rovněž extenzivně distribuován do tkání náchylných k mykotickému postižení. Koncentrace v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a ve svalech jsou 2–3× vyšší než odpovídající koncentrace plazmatické. Terapeutické hladiny ve vaginální tkáni se udržují po další 2 dny po ukončené 3denní kúře 200 mg 1× denně a další 3 dny po ukončení jednodenní kúry 200 mg 2× denně.

Itraconazol je extenzivně metabolizován játry na velký počet metabolitů. Jedním z nich je hydroxy-itraconazol, který má *in vitro* antimykotický účinek srovnatelný s itraconazolem. Hladiny antimykotika měřené metodou bio-assay byly asi 3× vyšší než hladiny měřené chromatograficky. Látka se vylučuje stolicí v 3–18 %, ledvinami méně než v 0,03 %. Přibližně 35 % dávky je vyloučeno ve formě metabolitů do moče během jednoho týdne.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Itraconazol je metabolizován převážně v játrech. Jednotlivá perorální dávka (tobolka 100 mg) byla podána 12 pacientům s cirhózou a šesti zdravým kontrolním subjektům;  $C_{max}$ , AUC a výsledný biologický poločas itraconazolu byl u obou skupin měřen a porovnán.

Střední  $C_{max}$  itraconazolu byla u pacientů s cirhózou významně snížena (o 47 %).

Střední eliminační poločas byl prodloužen ve srovnání se subjekty bez poruchy funkce jater (37 vs. 16 hodin). Celková expozice itraconazolu založená na AUC byla stejná u cirhotických pacientů a zdravých subjektů. U pacientů s cirhózou nejsou k dispozici údaje během dlouhodobého užívání itraconazolu.

#### *Porucha funkce ledvin*

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Perorální  $LD_{50}$  u myši a potkanů je > 320 mg/kg, u psů > 200 mg/kg. Šestiměsíční toxikologická studie neprokázala u potkanů v denních dávkách 10 mg/kg, 40 mg/kg, 160 mg/kg žádné funkční a histopatologické negativní nálezy. Bezpečnost přípravku byla ověřena dlouhodobým používáním.

Při podávání vysokých dávek březím samicím potkanů (40 mg/kg/den nebo více) a myši (80 mg/kg/den nebo více) se ukázalo, že itraconazol zvyšuje incidenci fetálních abnormalit a působí nežádoucím způsobem na vývoj embrya.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Zrněný cukr (sacharóza, kukuřičný škrob)

Poloxamer 188

Hypromelosa

Indigokarmín (E 132)

Chinolinová žluť (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**

20. 1. 2020