

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prokanazol 100 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg itrakonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tvrdá kapsula obsahuje 224,31 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly.

Tvrde želatínové kapsuly č. 0, s nepriehľadným zeleným vrchnákom kapsuly a telom, obsahujúce žltasto-béžové okrúhle mikrogranuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

1. Vulvovaginálna kandidóza
2. Pityriasis versicolor
3. Dermatomykóza spôsobená organizmami citlivými na itrakonazol
4. Orálna kandidóza
5. Mykotická keratitída
6. Systémová mykóza
7. Onychomykóza

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Harmonogram liečby u dospelých pre každú indikáciu je nasledovný:

Povrchová mykóza	Dávka	Trvanie liečby
- Vulvovaginálna kandidóza	200 mg 2-krát denne alebo 200 mg 1-krát denne	1 deň alebo 3 dni
- Pityriasis versicolor	200 mg 1-krát denne	7 dní

Dermatofytózy spôsobené organizmami citlivými na itraconazol	100 mg 1-krát denne alebo 200 mg 1-krát denne	15 dní alebo 7 dní
Tinea pedis, tinea manum	100 mg 1-krát denne alebo 200 mg 2-krát denne	30 dní alebo 7 dní
Orálna kandidóza	100 mg 1-krát denne	15 dní
U niektorých imunosuprimovaných pacientov, napr. s neutropéniou, AIDS alebo po transplantácii orgánov, môže byť biologická dostupnosť itraconazolu znížená. Môže byť indikované zdvojnásobenie dávky.		
- Mykotická keratitída	200 mg 1-krát denne	21 dní Dĺžka liečby sa má upraviť podľa klinickej odpovede

Onychomykóza spôsobená dermatofytmi a/alebo kvasinkami									
Intervalová liečba		Dávka a trvanie liečby							
		Intervalová liečba zahŕňa nasledujúci dávkovací režim: 2 tvrdé kapsuly 2-krát denne počas jedného týždňa (čo zodpovedá 400 mg itrakonazolu denne). Intervalová liečba je vždy prerušená 3-týždňovou prestávkou bez užívania (pozri priloženú tabuľku). Klinická odpoveď sa prejaví, keď necht po ukončení liečby opäť dorastie.							
Lokalizácia onychomykózy	Týždeň 1	Týždeň 2	Týždeň 3	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6	Týždeň 7	Týždeň 8	Týždeň 9
Infekcie nechtov na nohách s infekciou alebo bez infekcie nechtov na rukách	1° Intervalová liečba	bez užívania itrakonazolu			2° Intervalová liečba	Bez užívania itrakonazolu			3° Intervalová liečba
Len infekcie nechtov na rukách	1° Intervalová liečba	bez užívania itrakonazolu			2° Intervalová liečba				
Kontinuálna liečba		Dávka				Trvanie liečby			
Onychomykóza nechtov na nohách s postihnutím alebo bez postihnutia nechtov na rukách		200 mg 1-krát denne				3 mesiace			

Eliminácia itrakonazolu z kože a nechtového tkaniva je pomalšia ako z plazmy. Optimálne mykologické a klinické výsledky sa dosiahnu 2 až 4 týždne po ukončení liečby povrchovej mykózy a 6 až 9 mesiacov po ukončení liečby infekcií nechtov.

Systémová mykóza	Dávka*	Medián trvania liečby	POZNÁMKY
Liečba aspergilózy	200 mg 1-krát denne	2-5 mesiacov	U pacientov s invazívnym alebo diseminovaným ochorením zvýšte dávku na 200 mg 2-krát denne.
Liečba kandidózy	100-200 mg 1-krát denne	3 týždne – 7 mesiacov	V prípade invazívneho alebo diseminovaného ochorenia zvýšte dávku na 2 tvrdé kapsuly 2-krát denne (ráno a večer) (čo zodpovedá 400 mg itrakonazolu denne).

Liečba nemeningeálnej kryptokokózy	200 mg 1-krát denne	2 mesiace – 1 rok	
Liečba kryptokokovej meningitídy	200 mg 2-krát denne	2 mesiace - 1 rok	Udržiavacia liečba, pozri časť 4.4
Histoplazmóza	200 mg 1-krát denne - 200 mg 2-krát denne	8 mesiacov	
Lymfokutánná a kožná sporotrichóza	100 mg alebo 200 mg 1-krát denne (lokalizované lézie) alebo 200 mg 2-krát denne (rozsiahle lézie)	3 - 6 mesiacov	
Extrakutánná sporotrichóza	200 mg 2-krát denne	12 mesiacov	
Liečba parakocidio- idomykózy	100 mg 1-krát denne	6 mesiacov	Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti itrakonazolových kapsúl v indikovanej dávke pri liečbe parakocidioidomykózy u pacientov s AIDS.
Liečba chromomykózy	100-200 mg 1-krát denne	6 mesiacov	
Blastomykóza	100 mg 1-krát denne - 200 mg 2-krát denne	6 mesiacov	

* Trvanie liečby systémových mykóz sa má upraviť na základe klinickej odpovede.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Používanie kapsúl itrakonazolu u detí a dospelých sa neodporúča, pokiaľ možný prínos neprevažuje nad možnými rizikami (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Klinické údaje o použití kapsúl itrakonazolu u starších pacientov sú obmedzené. Odporúča sa používať kapsuly itrakonazolu u týchto pacientov len vtedy, ak sa zistí, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnymi rizikami. Vo všeobecnosti sa odporúča zvážiť výber dávky pre staršieho pacienta, vzhľadom na vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inej farmakoterapie u starších pacientov. (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

K dispozícii sú len nedostatočné údaje o perorálnom používaní itrakonazolu u pacientov s poruchami funkcie pečene. Pri podávaní tohto lieku tejto skupine pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

K dispozícii sú len nedostatočné údaje o perorálnom používaní itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Expozícia itrakonazolu môže byť u niektorých pacientov s renálnou insuficienciou nižšia. Pri podávaní tohto lieku tejto skupine pacientov je potrebná opatrnosť a treba zvážiť úpravu dávky.

Spôsob podávania

Kapsuly itrakonazolu sú určené na perorálne podanie a pre maximálnu absorpciu sa musia užiť ihneď po jedle. Kapsuly sa musia prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Prokanazol 100 mg tvrdé kapsuly je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na itrakonazol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kapsuly itrakonazolu sa nemajú podávať pacientom s preukázanou ventrikulárnou dysfunkciou, ako je kongestívne zlyhanie srdca (CHF, *congestive heart failure*) alebo s CHF v anamnéze, s výnimkou liečby život ohrozujúcich alebo iných závažných infekcií (pozri časť 4.4).

Itakonazolové kapsuly sa nesmú užívať počas tehotenstva (okrem život ohrozujúcich prípadov). Pozri časť 4.6. Ženy vo fertilnom veku užívajúce itakonazolové kapsuly majú používať antikoncepčné opatrenia. Účinná antikoncepcia by mala pokračovať až do menštruácie po ukončení liečby itakonazolovými kapsulami.

Súbežné užívanie viacerých substrátov CYP3A4 s kapsulami itakonazolu je kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5). Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto substrátov, čo môže viesť k predĺženiu účinkov oboch terapií, ako aj k predĺženiu nežiaducich účinkov, a tým k potenciálne závažnému stavu. Napríklad zvýšené plazmatické koncentrácie niektorých z týchto liekov môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a ventrikulárnym tachyarytmiami vrátane výskytu torsades de pointes, potenciálne fatálnej arytmie. Konkrétne príklady sú uvedené v časti 4.5.

Patria sem:

Analgetiká; anestetiká		
námel'ové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín)		
Antibakteriálne liečivá na systémové použitie; Antimykobakteriálne liečivá; Antimykotiká na systémové použitie		
isavukonazol		
Antihelmintiká; antiprotozoiká		
halofantrín		
Antihistaminiká na systémové použitie		
astemizol	mizolastín	terfenadín
Antineoplastické látky		
irinotekán	venetoklax (u pacientov s chronickou lymfocytovou	

	leukémiou na začiatku liečby venetoklaxom a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu)	
Antitrombotiká		
dabigatran	tikagrelor	
Antivirotiká na systémové použitie		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirom alebo bez neho)		
Kardiovaskulárny systém (liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém; antihypertenzíva; betablokátory; blokátory kalciového kanála; kardiaká; diuretiká)		
aliskiren	eplerenón	chinidín
bepidil	finerenón	ranolazín
disopyramid	ivabradín	sildenafil (pľúcna hypertenzia)
dofetilid	lerkanidipín	
dronedarón	nisoldipín	
Liečivá gastrointestinálneho traktu, vrátane antidiaróik, črevných antiflogistík a antiinfektív; antiemetiká a lieky proti nevoľnosti; lieky na zápchu; lieky na funkčné gastrointestinálne poruchy		
cisaprid	domperidón	naloxegol
Imunosupresíva		
voklosporín		
Hypolipidemiká		
lovastatín	lomitapide	simvastatin
Psychoanaleptiká; psycholeptiká (napr. antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká)		
lurazidón	pimozid	sertindol
midazolam (perorálny)	kvetiapín	triazolam
Urologiká		
avanafil	darifenacín	solifenacín (u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene)
dapoxetín	fesoterodín (u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene).	vardenafil (u pacientov starších ako 75 rokov).
Rôzne liečivá a iné látky		

kolchicín (u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene)	eliglustat (u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi (PM, <i>poor metabolisers</i>) CYP2D6, stredne rýchlymi metabolizátormi (IM, <i>intermediate metabolisers</i>) CYP2D6 alebo rýchlymi metabolizátormi (EM, <i>extensive metabolisers</i>), ktorí užívajú silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6	
--	--	--

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Skrížená precitlivosť

Nie sú informácie o skríženej precitlivosti medzi itraconazolom a inými azolovými antimykotikami. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní kapsúl itraconazolu pacientom, ktorí sú precitlivení na iné azolové deriváty.

Účinky na srdce

V štúdií, v ktorej sa itraconazol intravenózne podával zdravým osobám, sa zaznamenalo prechodné asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory. Tento stav odznel pred podaním nasledujúcej infúzie. Klinický význam tohto zistenia pre perorálne liekové formy podávania itraconazolu nie je známy.

Ukázalo sa, že itraconazol má negatívny inotropný efekt a itraconazol sa spája s hláseniami o kongestívnom zlyhaní srdca. Zlyhanie srdca bolo zaznamenané v spontánných hláseniach pri celkovej dennej dávke 400 mg častejšie než pri nižších celkových denných dávkach, čo naznačuje, že riziko zlyhania srdca môže vzrásť s celkovou dennou dávkou itraconazolu.

Itraconazol sa nemá používať u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním v anamnéze, pokiaľ prínos jasne nepreváži riziko. Pri tomto individuálnom posúdení prínosu/rizika je potrebné brať do úvahy faktory, ako je závažnosť indikácie, dávkovací režim (napr. celková denná dávka), a individuálne rizikové faktory pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania. K týmto rizikovým faktorom patria srdcové ochorenia ako ischemické a chlopňové ochorenie, závažná pľúcna choroba, ako je chronická obštrukčná choroba pľúc, a zlyhanie obličiek a ďalšie edémové ochorenia. Títo pacienti by mali byť informovaní o prejavoch a príznakoch kongestívneho srdcového zlyhania, majú byť liečení s opatrnosťou a mali by sa u nich počas liečby sledovať prejavy a príznaky kongestívneho srdcového zlyhania. Ak sa tieto prejavy a príznaky vyskytnú počas liečby, itraconazol sa má prestať užívať.

Blokátory kalciového kanála môžu mať negatívne inotropné účinky, ktoré sa môžu pridať k negatívnym inotropným účinkom itraconazolu. Okrem toho môže itraconazol inhibovať metabolizmus blokátorov kalciového kanála. Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom

podávaní itrakonazolu a blokátorov kalciového kanála (pozri časť 4.5) z dôvodu zvýšeného rizika kongestívneho srdcového zlyhania.

Účinky na pečeň

V súvislosti s užívaním itrakonazolu sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady závažnej hepatotoxicity, vrátane niekoľkých smrteľných prípadov akútneho zlyhania pečene. Väčšinu týchto prípadov tvorili pacienti s preexistujúcim ochorením pečene, liečení pre systémové indikácie, s inými významnými ochoreniami a/alebo užívajúci iné hepatotoxické lieky. Niektorí pacienti nemali žiadne zrejme rizikové faktory ochorenia pečene. Niektoré z týchto prípadov boli pozorované počas prvého mesiaca liečby vrátane niektorých počas prvého týždňa. U pacientov liečených itrakonazolom sa má zväziť sledovanie hepatálnych funkcií. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite oznámili lekárovi prejavy a príznaky naznačujúce hepatitídu, ako sú: anorexia, nauzea, vracanie, únava, bolesti brucha alebo tmavý moč. U pacientov s takýmito prejavmi a príznakmi sa musí liečba okamžite ukončiť a musia sa vyšetriť hepatálne funkcie. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri podávaní lieku v tejto populácii pacientov je potrebná opatrnosť. Odporúča sa, aby pacienti s poruchou funkcie pečene boli starostlivo sledovaní pri užívaní itrakonazolu. Odporúča sa, aby sa pri rozhodovaní o začatí liečby inými liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 zväzil predĺžený eliminačný polčas itrakonazolu pozorovaný v klinickej štúdii s jednorazovou perorálnou dávkou s kapsulami itrakonazolu u pacientov s cirhózou. Liečba itrakonazolom sa výslovne neodporúča u pacientov so zvýšenou alebo abnormálnou hladinou hepatálnych enzýmov, s aktívnym ochorením pečene, alebo u pacientov s hepatotoxicitou spôsobenou inými liekmi v anamnéze, pokiaľ nedôjde k vážnej alebo život ohrozujúcej situácii, pričom očakávaný prospech neprevyšuje riziko. Odporúča sa, aby sa monitorovanie pečenevých funkcií vykonávalo u pacientov s už existujúcimi abnormalitami funkcie pečene alebo u pacientov, u ktorých sa vyskytla hepatálna toxicita s inými liekmi. (Pozri časť 5.2)

Znížená acidita žalúdka

Absorpcia itrakonazolu z kapsúl s itrakonazolom je narušená, ak je žalúdočná acidita znížená. U pacientov so zníženou žalúdočnou aciditou, či už z dôvodu ochorenia (napr. u pacientov s achlorhydriou) alebo súbežne podávaných liekov (napr. pacienti užívajúci lieky, ktoré znižujú žalúdočnú aciditu) sa odporúča podávať kapsuly itrakonazolu s kolovým nápojom (ako napr. nediétne kofeínové nápoje). Antifungálna aktivita sa má monitorovať a dávka itrakonazolu sa zvyšuje podľa potreby. Pozri časť 4.5.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť itrakonazolu u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.2). Použitie kapsúl itrakonazolu u pediatrických pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa nezistí, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnymi rizikami.

Starší pacienti

Klinické údaje o použití kapsúl itrakonazolu u starších pacientov sú obmedzené. Odporúča sa používať kapsuly itrakonazolu u týchto pacientov len vtedy, ak sa zistí, že potenciálny prínos preváži potenciálne riziká. Vo všeobecnosti sa odporúča zväziť výber dávky pre staršieho pacienta, vzhľadom na vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inej farmakoterapie u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití itrakonazolu perorálnym podaním u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Expozícia itrakonazolu môže byť u niektorých pacientov s obličkovou nedostatočnosťou nižšia. U pacientov užívajúcich itrakonazol vo forme kapsúl sa pozorovali veľké interindividuálne rozdiely (pozri časť 5.2). Opatrnosť je potrebná, ak sa liek podáva tejto skupine pacientov a treba zväziť úpravu dávky.

Strata sluchu

Prechodná alebo trvalá strata sluchu bola hlásená u pacientov liečených itraconazolom. Niektoré z týchto hlásení zahŕňali súbežné podávanie chinidínu, ktoré je kontraindikované (pozri časť 4.3 a 4.5). Po ukončení liečby obvykle dôjde k úprave sluchu, ale u niektorých pacientov strata sluchu pretrváva.

Imunodeficientní pacienti

U niektorých imunodeficientných pacientov (napr. neutropenických pacientov, u pacientov s AIDS alebo u pacientov po transplantácii orgánu) môže byť po perorálnom podaní znížená biologická dostupnosť itraconazolu z perorálne podávaných kapsúl.

Pacienti s bezprostredne život ohrozujúcimi formami systémových mykóz

Kvôli farmakokinetickým vlastnostiam itraconazolu (pozri časť 5.2) sa perorálne podávané kapsuly itraconazolu neodporúčajú ako počiatočná liečba bezprostredne život ohrozujúcich systémových mykóz.

Pacienti s AIDS

U pacientov s AIDS, ktorí boli liečení na systémovú mykózu, ako je sporotrichóza, blastomykóza, histoplazmóza alebo kryptokokóza (meningeálna a nementingálna) a u ktorých existuje riziko relapsu, má ošetrojúci lekár zhodnotiť potrebu udržiavacej terapie.

Neuropatia

Keď sa prejaví neuropatia, ktorá môže súvisieť s itraconazolom, liečba sa musí ukončiť.

Cystická fibróza

U pacientov s cystickou fibrózou sa pozorovali rozdiely v terapeutických hladinách itraconazolu pri dávkovaní perorálneho roztoku itraconazolu v rovnovážnom stave s použitím dávky 2,5 mg/kg 2-krát denne. Ustálené koncentrácie > 250 ng/ml sa dosiahli u približne 50 % jedincov starších ako 16 rokov, ale u žiadneho z pacientov mladších ako 16 rokov. Ak pacient nereaguje na liečbu kapsulami itraconazolu, treba zvážiť prechod na alternatívnu liečbu.

Skrížená rezistencia

U systémovej kandidózy, ak je podozrenie na infekciu kmenmi druhu *Candida*, ktoré sú rezistentné na flukonazol, nemožno predpokladať, že sú citlivé na itraconazol, preto ich citlivosť má byť testovaná pred začatím liečby itraconazolom.

Zameniteľnosť

Neodporúča sa, aby sa kapsuly itraconazolu a perorálny roztok itraconazolu používali zameniteľne. Je to preto, že expozícia lieku je väčšia s perorálnym roztokom ako s kapsulami, keď sa podáva rovnaká dávka lieku.

Interakčný potenciál

Súbežné podávanie špecifických liekov s itraconazolom môže viesť k zmenám v účinnosti itraconazolu a/alebo súbežne podávaného lieku. Napríklad, užívanie itraconazolu s látkami indukujúcimi CYP3A4 môže viesť k subterapeutickým plazmatickým koncentráciám itraconazolu, a tým k zlyhaniu liečby. Okrem toho, užívanie itraconazolu s niektorými substrátmi CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov a k závažným a/alebo potenciálne život ohrozujúcim nežiaducim reakciám, ako je predĺženie QT intervalu a ventrikulárne tachyarytmie vrátane výskytu torsade de pointes, potenciálne fatálnej arytmie. Predpisujúci lekár by si mal prečítať informácie o súbežne podávanom lieku, kde nájdete ďalšie informácie týkajúce sa závažných alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť v prípadoch zvýšených plazmatických koncentrácií daného lieku. Lieky, ktoré sú kontraindikované, neodporúčané alebo sa odporúčajú používať s opatnosťou v kombinácii s itraconazolom, sú uvedené v časti 4.3 Kontraindikácie a časti 4.5 Liekové a iné interakcie.

Poruchy metabolizmu sacharidov

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo sacharózo-izomaltázovej insuficiencie nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Itrakonazol je metabolizovaný prevažne prostredníctvom cytochrómu CYP3A4. Iné látky, ktoré sa metabolizujú tým istým spôsobom alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať farmakokinetiku itrakonazolu. Itrakonazol je silným inhibítorom CYP3A4 a P-glykoproteínu a inhibítorom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*).

Itrakonazol môže modifikovať farmakokinetiku iných látok, ktoré zdieľajú túto metabolickú dráhu alebo dráhy týchto proteínových transportérov.

Príklady liekov, ktoré môžu ovplyvniť koncentráciu itrakonazolu v plazme, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy liekov.

Príklady liekov, ktorých koncentrácie v plazme môžu byť ovplyvnené itrakonazolom, sú uvedené v tabuľke 2 nižšie podľa triedy liekov. Vzhľadom na počet interakcií nie sú zahrnuté potenciálne zmeny v bezpečnosti alebo účinnosti interagujúcich liekov. Preto je potrebné vyhľadať ďalšie informácie v Súhrne charakteristických vlastností každého lieku, ktorý sa podáva súbežne s itrakonazolom.

Interakcie opísané v týchto tabuľkách sú kategorizované ako „kontraindikované“, „neodporúča sa“ alebo „používať s opatnosťou“ pri liečbe itrakonazolom, berúc do úvahy rozsah zvýšenia koncentrácie a bezpečnostný profil interagujúceho lieku (ďalšie informácie sú uvedené aj v častiach 4.3 a 4.4). Interakčný potenciál uvedených liekov bol vyhodnotený na základe farmakokinetických štúdií u ľudí s itrakonazolom a/alebo farmakokinetických štúdií u ľudí s inými silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom) a/alebo údajov získaných *in vitro*:

- „Kontraindikované“: Liek sa za žiadnych okolností nesmie podávať súbežne s itrakonazolom a až dva týždne po ukončení liečby itrakonazolom.

- „Neodporúča sa“: Počas liečby itrakonazolom a až dva týždne po jej ukončení sa nemá liek užívať, pokiaľ prínos liečby neprevažuje nad potenciálne zvýšenými rizikami vedľajších účinkov. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa klinické sledovanie prejavov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov súbežne podávaného lieku a jeho dávkovanie sa má podľa potreby znížiť alebo prerušiť. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie súbežne podávaného lieku.

- „Používajte s opatnosťou“: Pri súbežnom podávaní lieku s itrakonazolom sa odporúča starostlivé sledovanie. Pri súbežnom podávaní sa odporúča, aby boli pacienti dôkladne sledovaní na prejavy alebo príznaky zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúceho lieku a aby sa jeho dávkovanie podľa potreby znížilo. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie súbežne podávaného lieku.

Interakcie uvedené v týchto tabuľkách boli charakterizované v štúdiách, ktoré boli vykonané s odporúčanými dávkami itrakonazolu. Rozsah interakcie však môže závisieť od podanej dávky itrakonazolu. Silnejšia interakcia sa môže vyskytnúť pri vyššej dávke alebo s kratším dávkovacím intervalom. Extrapolácia zistení s inými scenármi dávkovania alebo rôznymi liekmi by sa mala robiť s opatnosťou.

Po ukončení liečby sa plazmatické koncentrácie itrakonazolu znížia na takmer nedetekovateľnú koncentráciu v priebehu 7 až 14 dní v závislosti od dávky a trvania liečby. U pacientov s

cirhózou pečene alebo u jedincov užívajúcich inhibítory CYP3A4 môže byť pokles plazmatických koncentrácií ešte postupnejší. Toto je obzvlášť dôležité pri začatí liečby liekmi, ktorých metabolizmus je ovplyvnený itraconazolom. (Pozri časť 5.2)

Tabuľka 1: Príklady liečiv, ktoré môžu ovplyvniť koncentráciu itraconazolu v plazme, podľa liekovej skupiny

Príklady liečiv (perorálne [p.o.] jednorazová dávka, pokiaľ nie je uvedené inak) v rámci skupiny	Predpokladaný/potenciálny účinok na hladiny itraconazolu (↑ = zvýšenie; ↔ = bezo zmeny; ↓ = zníženie)	Klinický komentár (ďalšie informácie sú uvedené vyššie, ako aj v častiach 4.3 a 4.4)
Antibiotiká na systémové použitie; antituberkulotiká a antileptiká		
izoniazid	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že izoniazid znižuje koncentrácie itraconazolu.	Neodporúča sa
rifampicín p.o. 600 mg 1-krát denne	AUC itraconazolu ↓	Neodporúča sa
rifabutín p.o. 300 mg 1-krát denne	C _{max} itraconazolu ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Neodporúča sa
ciprofloxacín p.o. 500 mg 2-krát denne	C _{max} itraconazolu ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Používať s opatrnosťou
erytromycín 1 g	C _{max} itraconazolu ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Používať s opatrnosťou
klaritromycín p.o. 500 mg 2-krát denne	C _{max} itraconazolu ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Používať s opatrnosťou
Antiepileptiká		
karbamazepín, fenobarbital	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že tieto liečivá znižujú koncentrácie itraconazolu.	Neodporúča sa
fenytoín p.o. 300 mg 1-krát denne	C _{max} itraconazolu ↓ 83 %, AUC ↓ 93 %, C _{max} hydroxyitraconazolu ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Neodporúča sa
Antineoplastiká		
idelalisib	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že idelalisib zvyšuje koncentrácie itraconazolu.	Používať s opatrnosťou
Antivirotiká na systémové použitie		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirom alebo bez neho)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, predpokladá sa, že tieto liečivá zvyšujú koncentrácie itraconazolu.	Kontraindikované
efavirenz 600 mg	C _{max} itraconazolu ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; C _{max} hydroxyitraconazolu ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Neodporúča sa
nevirapín p.o. 200 mg 1-krát denne	C _{max} itraconazolu ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Neodporúča sa
kobicistat, darunavir (posilnený), elvitegravir (posilnený)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, predpokladá sa, že tieto liečivá	Používať s

ritonavírom), fosamprenavir (posilnený ritonavírom), ritonavir, sakvinavir (posilnený ritonavírom)	zvyšujú koncentrácie itraconazolu.	opatrnosťou
indinavir p.o. 800 mg trikrát denne	Koncentrácia itraconazolu ↑	Používať s opatrnosťou
Blokátory kalciového kanála		
diltiazem	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že diltiazem zvyšuje koncentrácie itraconazolu.	Používať s opatrnosťou
Liečivá pri poruchách acidity		
Antacidá (hliník, vápnik, horčík alebo hydrogenuhličitan sodný), H2-antagonisty (napr. cimetidín, ranitidín), Inhibítory protónovej pumpy (napr. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Cmax itraconazolu ↓, AUC ↓	Používať s opatrnosťou
Dýchacia sústava: Iné liečivá respiračného systému		
lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2-krát denne	Koncentrácia itraconazolu ↓	Neodporúča sa
Rôzne		
ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že ľubovník bodkovaný znižuje koncentráciu itraconazolu*	Neodporúča sa

Tabuľka 2 Príklady liečiv, ktorých koncentrácie v plazme môžu byť ovplyvnené itrakonazolom, podľa liekovej skupiny

Príklady liečiv (p.o. jednorazová dávka, pokiaľ nie je uvedené inak) v rámci skupiny	Predpokladaný/potenciálny účinok na hladiny liečiv (↑ = zvýšenie; ↔ = bezo zmeny; ↓ = zníženie)	Klinický komentár (ďalšie informácie sú uvedené vyššie, ako aj v častiach 4.3 a 4.4)
Analgetiká; anestetiká		
námel'ové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
eletriptan, fentanyl	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
alfentanil, buprenorfín (i.v. a sublingválne), kanabinoidy, metadón, sufentanil	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
oxykodón p.o. 10 mg	oxykodón PO: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-krát	Používať s opatnosťou
oxykodón i.v. 0,1 mg/kg	oxykodón i.v.: AUC ↑ 51 %	Používať s opatnosťou
Antibiotiká na systémové použitie; antituberkulotiká a antileprotiká; antimykotiká na systémové použitie		
isavukonazol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie isavukonazolu.	Kontraindikované
bedachilín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie bedachilínu.	Neodporúča sa
rifabutín p.o. 300 mg 1-krát denne	Koncentrácia rifabutínu ↑ (neznámy rozsah)	Neodporúča sa
klaritromycín p.o. 500 mg 2-krát denne	Koncentrácia klaritromycínu ↑	Používať s opatnosťou
delamanid	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie delamanidu.	Používať s opatnosťou
Antiepileptiká		
karbamazepín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie karbamazepínu.	Neodporúča sa
Protizápalové a protireumatické lieky		
meloxicam 15 mg	meloxicam C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Používať s opatnosťou

Antihelmintiká; antiprotozoiká		
halofantrín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie halofantrínu.	Kontraindikované
arteméter-lumefantrín, prazichantel	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
chinín 300 mg	C _{max} chinínu ↔, AUC ↑ 96 %	Používať s opatnosťou
Antihistaminiká na systémové použitie		
astemizol, mizolastín, terfenadín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv *	Kontraindikované
ebastín 20 mg	C _{max} ebastínu ↑ 2,5-krát, AUC ↑ 6,2-krát C _{max} karebastínu ↔, AUC ↑ 3,1-krát	Neodporúča sa
bilastín, rupatadín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
Antineoplastiká		
irinotekan	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie irinotekanu a jeho aktívneho metabolitu.	Kontraindikované
venetoklax	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie venetoklaxu.	Kontraindikované u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou na začiatku liečby venetoklaxom a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu. V iných prípadoch sa neodporúča, pokiaľ prínosy neprevážia riziká. Pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku pre venetoklax.
axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dazatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus,	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv s výnimkou kabazitaxelu a regorafenibu. Nezistila sa žiadna štatisticky významná zmena v expozícii kabazitaxelu,	Neodporúča sa

trabektedín, trastuzumab emtansín, vinka alkaloidy (napr. vinflunín, vinorelbín)	ale pozorovala sa vysoká variabilita výsledkov. Očakáva sa, že AUC regorafenibu sa zníži (podľa odhadu aktívnej zložky).	
kobimetinib 10 mg	Cmax kobimetinibu ↑ 3,2-krát, AUC ↑ 6,7-krát	Neodporúča sa
entrektinib	Cmax entrektinibu ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-krát	Neodporúča sa
olaparib 100 mg	Cmax olaparibu ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-krát	Neodporúča sa
talazoparib	Cmax talazoparibu ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Neodporúča sa
alitretinoín (perorálny), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoín (perorálny)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liekov.	Používať s opatnosťou
busulfán 1 mg/kg každých 6 hodín	Cmax busulfánu ↑, AUC ↑	Používať s opatnosťou
gefitinib 250 mg	Cmax gefitinibu 250 mg ↑, AUC ↑ 78 %	Používať s opatnosťou
pemigatinib	Cmax pemigatinibu ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Používať s opatnosťou
Antitrombotiká		
dabigatrán, tikagrelor	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
apixabán, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
cilostazol, kumaríny (napr. warfarín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
Antivirotiká na systémové použitie		
ombitasvir/paritaprevir/rito- navir (s dasabuvirom alebo bez neho)	Itrakonazol môže zvyšovať koncentrácie paritapreviru.	Kontraindikované
elbasvir/grazoprevir, tenofovir alafenamid fumarát (TAF), tenofovir dizoproxil fumarát (TDF)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
kobicistat, elvitegravir (posilnený ritonavirom),	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že	Používať s opatnosťou

glecaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sakvinavir	itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	
indinavir p.o. 800 mg trikrát denne	C _{max} indinaviru ↔, AUC ↑	Používať s opatnosťou
Kardiovaskulárny systém (liečivá pôsobiace na renín- angiotenzínový systém; antihypertenzíva; betablokátory; blokátory kalciového kanála; kardiaká; diuretiká)		
bepidil, disopyramid, dofetilid, dronedarón, eplerenón, finerenón, ivabradín, lerkanidipín, nisoldipín, ranolazín sildenafil (pľúcna hypertenzia)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
aliskiren 150 mg	C _{max} aliskirenu ↑ 5,8-krát, AUC ↑ 6,5-krát	Kontraindikované
chinidín 100 mg	C _{max} chinidínu ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-krát	Kontraindikované
felodipín 5 mg	C _{max} felodipínu ↑ 7,8-krát, AUC ↑ 6,3-krát	Neodporúča sa
riociguát, tadalafil (pľúcna hypertenzia)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
bosentán, diltiazem, guanfacín, iné dihydropyridíny (napr. amlodipín, isradipín, nefidipín, nimodipín), verapamil	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liekov.	Používať s opatnosťou
digoxín 0,5 mg	C _{max} digoxínu ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Používať s opatnosťou
nadolol 30 mg	C _{max} nadololu ↑ 4,7-krát, AUC ↑ 2,2-krát	Používať s opatnosťou
Kortikosteroidy na systémové použitie; liečivá na obštrukčné choroby dýchacích ciest		
ciklezonid, salmeterol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie salmeterolu a aktívneho metabolitu ciklezonidu.	Neodporúča sa
budezonid INH 1 mg jednorazová dávka	C _{max} budezonidu INH ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-krát; Koncentrácia budezonidu (iné liekové formy) ↑	Používať s opatnosťou

dexametazón i.v. 5 mg dexametazón p.o. 4,5 mg	Dexametazón i.v.: C _{max} ↔, AUC ↑ 3,3-krát, dexametazón p.o.: C _{max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-krát	Používať s opatnosťou
flutikazón INH 1 mg 2-krát denne	Koncentrácia flutikazónu INH ↑	Používať s opatnosťou
metylprednizolón 16 mg	C _{max} metylprednizolónu p.o. ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-krát AUC metylprednizolónu i.v. ↑ 2,6-krát	Používať s opatnosťou
flutikazón nazálny	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie nazálne podaného flutikazónu.	Používať s opatnosťou
Antidiabetiká		
repaglinid 0,25 mg	C _{max} repaglinidu ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Používať s opatnosťou
saxagliptín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie saxagliptínu.	Používať s opatnosťou
Liečivá gastrointestinálneho traktu, ako sú antidiaroidiká, črevné antiflogistiká a antiinfektíva; antiemetiká a liečivá proti nevoľnosti; liečivá na zápchu; liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy		
cisaprid, naloxegol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
domperidón 20 mg	C _{max} domperidónu ↑ 2,7-krát, AUC ↑ 3,2-krát	Kontraindikované
aprepitant, loperamid, netupitant	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
Imunosupresíva		
voklosporín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie voklosporínu.	Kontraindikované
sirolimus (rapamycín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie sirolimu.	Neodporúča sa

cyklosporín, takrolimus	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
takrolimus i.v. 0,03 mg/kg 1-krát denne	Koncentrácia takrolimu i.v. ↑	Používať s opatnosťou
Hypolipidémiká		
lomitapid	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie lomitapidu.	Kontraindikované
lovastatín 40 mg	C _{max} lovastatínu ↑ 14,5- až > 20-krát, AUC ↑ > 14,8- až > 20-krát C _{max} kyseliny lovastatínovej ↑ 11,5- až 13-krát, AUC ↑ 15,4- až 20-krát	Kontraindikované
simvastatín 40 mg	C _{max} kyseliny simvastatínovej ↑ 17-krát, AUC ↑ 19-krát	Kontraindikované
atorvastatín	Kyselina atorvastatínová: C _{max} ↔ až ↑ 2,5-krát, AUC ↑ 40 % až 3-krát	Neodporúča sa
Psychoanaleptiká; psycholeptiká (napr. antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká)		
lurasidón, pimozid, kvetiapín, sertindol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv	Kontraindikované
midazolam (p.o.) 7,5 mg	C _{max} midazolamu (p.o.) ↑ 2,5- až 3,4-krát, AUC ↑ 6,6- až 10,8-krát	Kontraindikované
triazolam 0,25 mg	C _{max} triazolamu ↑, AUC ↑	Kontraindikované
alprazolam 0,8 mg	C _{max} alprazolamu ↔ AUC ↑ 2,8-krát	Používať s opatnosťou
aripiprazol 3 mg	C _{max} aripiprazolu ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Používať s opatnosťou
brotizolam 0,5 mg	C _{max} brotizolamu ↔ AUC ↑ 2,6-krát	Používať s opatnosťou
buspirón 10 mg	C _{max} buspirónu ↑ 13,4-krát, AUC ↑ 19,2-krát	Používať s opatnosťou
midazolam (i.v.) 7,5 mg	midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentrácia ↑; Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie midazolamu po orálnom podaní.	Používať s opatnosťou

risperidón 2 – 8 mg/deň	Koncentrácia risperidónu a aktívneho metabolitu ↑	Používať s opatnosťou
zopiklón 7,5 mg	C _{max} zopiklónu ↑ 30 % AUC ↑ 70 %	Používať s opatnosťou
kariprazín, galantamín, haloperidol, reboxetín, venlafaxín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
Dýchacia sústava: Iné liečivá respiračného systému		
lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2-krát denne	C _{max} ivakaftoru ↑ 3,6-krát, AUC ↑ 4,3-krát, C _{max} lumakaftoru ↔, AUC ↔	Neodporúča sa
ivakaftor	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie ivakaftoru.	Používať s opatnosťou
Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; iné gynekologiká		
kabergolín, dienogest, ulipristal	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
Urologiká		
avanafil, dapoxetín, darifenacín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
fezoterodín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie aktívnych metabolitov, 5-hydroxymetyl-tolterodínu.	Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene: Kontraindikované Mierna porucha funkcie obličiek alebo pečene: Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu Bežná porucha funkcie obličiek alebo pečene: Používajte opatrne pri maximálnej dávke fesoterodínu 4 mg.
solifenacín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie solifenacínu.	Závažná porucha funkcie obličiek: Kontraindikované Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene: Kontraindikované Používajte opatrne u všetkých ostatných pacientov s maximálnou

		dávkou solifenacínu 5 mg.
vardenafil	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie vardenafilu.	Kontraindikované u pacientov starších ako 75 rokov; inak sa neodporúča.
alfuzosín, silodozín, tadalafil (erektilná dysfunkcia a benígna hyperplázia prostaty), tamsulozín, tolterodín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
dutasterid, imidafenacín, sildenafil (erektilná dysfunkcia)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
oxybutynín 5 mg	C _{max} oxybutynínu ↑ 2-krát, AUC ↑ 2-krát C _{max} N-dezetyloxybutynínu ↔, AUC ↔ Po transdermálnom podaní: Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie oxybutynínu po transdermálnom podaní.	Používať s opatnosťou
Rôzne liečivá a iné látky		
kolchicín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie kolchicínu.	Kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Neodporúča sa u iných pacientov.
eliglustat	Aj keď sa to priamo neskúmalo, predpokladá sa, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie eliglustatu.	Kontraindikovaný u pomalých metabolizátorov (PM, poor metabolisers) CYP2D6. Kontraindikované u stredne rýchlych metabolizátorov (IMs, intermediate metabolisers) alebo rýchlych metabolizátorov (EMs, extensive metabolisers) CYP2D6 užívajúcich silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6. U IM a EM CYP2D6 používať opatrne. U EM CYP2D6 s miernou poruchou funkcie pečene sa má zvážiť dávka eliglustatu 84 mg/deň.
cinakalcet	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie cinakalcetu.	Používať s opatnosťou

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prokanazol 100 mg tvrdé kapsuly, sa nesmie užívať počas gravidity okrem život ohrozujúcich situácií, keď potenciálny prínos pre matku preváži možné riziko pre plod (pozri časť 4.3).

V štúdiách so zvieratami itrakonazol preukázal reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

K dispozícii sú len obmedzené informácie o použití itrakonazolu počas tehotenstva. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady vrodených chýb. Tieto prípady zahŕňali malformácie kostry, pohlavných a močových ciest, kardiovaskulárne malformácie, malformácie očí, ako aj chromozomálne a viacnásobné malformácie. Príčinná súvislosť s liečbou itrakonazolom nebola preukázaná.

Epidemiologické údaje o vystavení sa itrakonazolu počas prvého trimestra gravidity – predovšetkým u pacientok s krátkodobou liečbou vulvovaginálnej kandidózy – nepreukázali zvýšené riziko malformácií v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá nebola vystavená žiadnej známej teratogénnej látke.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Prokanazol 100 mg tvrdé kapsuly, by mali používať vhodné antikoncepčné prostriedky. S účinnou antikoncepciou je nutné pokračovať až do prvej menštruácie nasledujúcej po ukončení liečby Prokanazolom 100 mg.

Laktácia

Veľmi malé množstvo itrakonazolu sa vylučuje do ľudského mlieka. A preto očakávaný prínos terapie kapsulami itrakonazolu by sa mal zväziť kvôli potenciálnemu riziku dojčenia. V prípade pochybností pacientka nesmie dojčiť.

Fertilita

U potkanov nemal itrakonazol žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc v dávkach, ktoré vykazovali známky všeobecnej toxicity (pozri časť 5.3). Účinok u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel a obsluhu strojov sa musí vziať do úvahy možnosť nežiaducich účinkov, ako je závrat, poruchy videnia a strata sluchu (pozri časť 4.8), ktoré sa môžu vyskytnúť v niektorých prípadoch.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (ADR) počas liečby s kapsulami Prokanazol 100 mg boli zistené z klinických štúdií a / alebo zo spontánnych hlásení ako bolesť hlavy, bolesť brucha a nauzea. Najzávažnejšie nežiaduce účinky boli závažné alergické reakcie, srdcové zlyhanie / kongestívne zlyhanie srdca / pľúcny edém, pankreatitída, závažná hepatotoxicita (vrátane niektorých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene) a závažné kožné reakcie. Pozri zoznam v tabuľke nežiaducich účinkov pre frekvencie a pre iné pozorované nežiaduce účinky. Ďalšie informácie o ďalších závažných účinkoch nájdete v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Zoznam nežiaducich účinkov v nižšie uvedenej tabuľke bol odvodený z otvorených a dvojito zaslepených klinických štúdií s kapsulami itrakonazolu zahŕňajúcich 8499 pacientov v liečbe dermatomykóz alebo onychomykózy a zo spontánneho hlásenia.

V nižšie uvedenej tabuľke sú nežiaduce účinky zoradené podľa tried orgánových systémov. V rámci každej z tried sú nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcich konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky	
Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté</i>	Sinusitída, infekcia horných dýchacích ciest, nádcha
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Zriedkavé</i>	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	
<i>Menej časté</i>	Hypersenzitivita*
<i>Zriedkavé</i>	Anafylaktická reakcia, angioneurotický edém, sérová choroba
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Zriedkavé</i>	Hypertriglyceridémia
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Bolesť hlavy
<i>Zriedkavé</i>	Hypestézia, parestézia, dysgeúzia
Poruchy oka	
<i>Zriedkavé</i>	Poruchy videnia (vrátane rozmazaného videnia a dvojitého videnia)
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Zriedkavé</i>	Prechodná alebo trvalá strata sluchu*, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Zriedkavé</i>	Kongestívne zlyhanie srdca*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Zriedkavé</i>	Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Časté</i>	Abdominálna bolesť, nauzea
<i>Menej časté</i>	vracanie, hnačka, zápcha, dyspepsia, flatulencia
<i>Zriedkavé</i>	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Menej časté</i>	Abnormálna funkcia pečene
<i>Zriedkavé</i>	Závažná hepatotoxicita (vrátane niektorých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene)*, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	

<i>Menej časté</i>	Urtikária, kožná vyrážka, pruritus
<i>Zriedkavé</i>	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantémová pustulóza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, leukocytoklastická vaskulitída, alopecia, fotosenzitivita
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Zriedkavé</i>	Polakizúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté</i>	Menštruačné poruchy
<i>Zriedkavé</i>	Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Zriedkavé</i>	Edém
Vyšetrenia	
<i>Zriedkavé</i>	Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi

* pozri časť 4.4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nasleduje zoznam ADR súvisiacich s itrakonazolom, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s perorálnym roztokom itrakonazolu a intrakonazolom IV s výnimkou ADR termínu "Zápal v mieste vpichu", ktorý je špecifický pre injekčný spôsob podania.

Poruchy krvi a lymfatického systému: granulocytopenia, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému: Anafylaktoidná reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy: Hyperglykémia, hyperkaliémia, hypokaliémia, hypomagneziémia

Psychické poruchy: stav zmätenosti

Poruchy nervového systému: Periférna neuropatia (pozri časť 4.4) , Závrat, Somnolencia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: Zlyhanie srdca, Zlyhanie ľavej komory, Tachykardia

Cievne poruchy: Hypertenzia, Hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: Pľúcny edém, dysfónia, kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu: Porucha gastrointestinálneho traktu

Poruchy pečene a žlčových ciest: Hepatálne zlyhanie (pozri časť 4.4), hepatitída, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva: erytematózna vyrážka, hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: Myalgia, artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest: Porucha funkcie obličiek, inkontinencia moču

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: generalizovaný edém, edém tváre, bolesť na hrudníku, pyrexia, bolesť, únava, zimnica

Vyšetrenia: zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina pečenej enzýmov, abnormálne výsledky vyšetrenia moču

Pediatrická populácia

Bezpečnosť kapsúl itrakonazolu sa hodnotila u 165 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov, ktorí sa zúčastnili 14 klinických štúdií (4 dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie, 9 otvorených štúdií a 1 štúdia s otvorenou fázou, po ktorej nasledovala dvojito zaslepená fáza). Títo pacienti dostali aspoň jednu dávku kapsúl itrakonazolu na liečbu hubových infekcií a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základe združených údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli bežne hlásené nežiaduce účinky (ADR) u pediatrických pacientov bolesť hlavy (3,0%), vracanie (3,0%), bolesť brucha (2,4%), hnačka (2,4%), abnormálna funkcia pečene (1,2%), hypotenzia (1,2%), nauzea (1,2%) a urtikária (1,2%). Vo všeobecnosti sú nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné, ako u dospelých, ale výskyt je u pediatrických pacientov vyšší.

Postma

Marketingové skúsenosti

Okrem nežiaducich reakcií hlásených v klinických štúdiách a uvedených vyššie boli počas postmarketingového obdobia hlásené aj nasledujúce nežiaduce reakcie. V každej tabuľke je frekvencia výskytu klasifikovaná podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) vrátane ojedinelých hlásení.

Nižšie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa kategórie frekvencie na základe miery spontánnych hlásení.

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: Sérová choroba, angioedém, anafylaktická reakcia

Endokrinné ochorenia:

Veľmi zriedkavé: Pseudoaldosteronizmus

Poruchy metabolizmu a výživy:

Veľmi zriedkavé: Hypertriglyceridémia

Poruchy nervového systému:

Veľmi zriedkavé: Tremor

Poruchy oka:

Veľmi zriedkavé: Poruchy zraku (vrátane diplopie a rozmazaného videnia)

Poruchy ucha a labyrintu:

Veľmi zriedkavé: Dočasná alebo trvalá strata sluchu

Poruchy srdca: Kongestívne zlyhanie srdca, bradykardia

Cievne poruchy: Hypertenzia, Hypotenzia

Respiračné, hrudné poruchy a poruchy mediastínu:

Veľmi zriedkavé: Dyspnoe

Gastrointestinálne poruchy:

Veľmi zriedkavé: Pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: Závažná hepatotoxicita (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov akútneho poškodenia pečene)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé: Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná pustulárna vyrážka, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, leukocytoklastická vaskulitída, alopecia, fotosenzitivita

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Veľmi zriedkavé: Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Vo všeobecnosti nežiaduce účinky hlásené pri predávkovaní zodpovedali nežiaducim účinkom hláseným pri používaní itraconazolu. (Pozri časť 4.8)

Liečba

V prípade predávkovania by sa mali vykonať podporné opatrenia.

Itraconazol nemožno odstrániť hemodialýzou a nie je známe žiadne špecifické antidotum.

Odporúča sa kontaktovať toxikologické informačné centrum na zistenie najnovších odporúčaní týkajúcich sa liečby predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty.

ATC kód: J02A C02

Mechanizmus účinku

Itraconazol inhibuje hubovú 14 α -demetylázu, čo má za následok depléciu ergosterolu a narušenie syntézy membrán húb.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický a farmakodynamický vzťah pri itraconazole a triazoloch je vo všeobecnosti málo pochopený a je komplikovaný obmedzeným pochopením farmakokinetiky antimykotík .

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Rezistencia húb na azoly sa rozvíja pomaly a je často výsledkom viacerých genetických mutácií. Mechanizmy, ktoré boli opísané, sú

- nadmerná expresia *ERG11*, génu, ktorý kóduje 14-alfa-demetylázu (cieľový enzým),
- bodové mutácie *ERG11*, ktoré vedú k zníženej afinite 14-alfa-demetylázy k itraconazolu,

- nadmerná expresia transportéra lieku vyúsťujúca do zvýšeného efluxu itraconazolu z buniek húb (t. j. odstránenie itraconazolu z jeho cieľa),
- skrížená rezistencia. Skrížená rezistencia medzi azolovými antimykotikami bola pozorovaná u druhov *Candida*, avšak rezistencia jedného člena tejto triedy neznamena nevyhnutne rezistenciu na iné azoly.

Hraničné hodnoty

Pre itraconazol boli hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) v hraničných hodnotách pre antimykotiká, verzia 10.0 platná od 2020-02-04.

Candida a Aspergillus spp.	Hraničná hodnota MIC (mg/l)	
	≤ citlivé (S)	> rezistentné (R)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

V súčasnosti nie sú dostatočné dôkazy na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondi*³, *Cryptococcus neoformans* a hraničné hodnoty nesúvisiace s druhom pre *Candida*.

V súčasnosti nie sú dostatočné dôkazy na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre *Aspergillus niger*^{4,5} a hraničné hodnoty nesúvisiace s druhom pre *Aspergillus spp*⁵.

¹ Odporúča sa monitorovanie minimálnych koncentrácií azolu u pacientov liečených na hubovú infekciu.

² Oblasť technickej neistoty (ATU) je 2 mg/l. Uved'te ako R s nasledujúcim komentárom: „V niektorých klinických situáciách (neinvazívne formy infekcií) sa môže použiť itraconazol za predpokladu, že je zabezpečená dostatočná expozícia.“

³ Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

⁴ Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti o dvojnásobné riedenie vyššie ako pre *A. fumigatus*.

⁵ Hodnoty MIC pre izoláty *A. niger* a *A. versicolor* sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *A. fumigatus*. Či sa to prejaví v slabšej klinickej odpovedi, nie je známe.

Pre druhy *Candida* a vláknité huby neboli stanovené interpretačné hraničné hodnoty pre itraconazol s použitím metód Inštitútu pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI), M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2. vydanie, 2020.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v závislosti od času a sú žiaduce lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby je potrebné vyhľadať odbornú radu, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť látky aspoň pri niektorých typoch infekcií je otázna.

Citlivosť húb na itraconazol *in vitro* závisí od veľkosti inokula, inkubačnej teploty, rastovej fázy húb a použitého kultivačného média. Z týchto dôvodov sa minimálna inhibičná koncentrácia

ittrakonazolu môže značne líšiť. Citlivosť v tabuľke nižšie je založená na $MIC_{90} < 1$ mg ittrakonazolu/l. Neexistuje žiadna korelácia medzi citlivosťou *in vitro* a klinickou účinnosťou.

Bežne citlivé druhy
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp. (including <i>H. capsulatum</i>)
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problém
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Inherentne rezistentné organizmy
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Tieto organizmy sa môžu vyskytnúť u pacientov, ktorí sa vrátili z cesty mimo Európy.

² Boli hlásené kmene *Aspergillus fumigatus* rezistentné na ittrakonazol.

³ Prirodzená stredná citlivosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické vlastnosti

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 2 až 5 hodín po perorálnom podaní. V dôsledku nelineárnej farmakokinetiky sa ittrakonazol akumuluje v plazme počas viacnásobného dávkovania. Koncentrácie v rovnovážnom stave sa vo všeobecnosti dosiahnu počas približne 15 dní s hodnotami C_{max} 0,5 µg / ml, 1,1 µg / ml a 2,0 µg / ml po perorálnom podaní 100 mg 1-krát denne, 200 mg 1-krát denne a 200 mg 2-krát denne, v uvedenom poradí. Terminálny polčas ittrakonazolu sa všeobecne pohybuje od 16 do 28 hodín po jednorazovej dávke a zvyšuje sa na 34 až 42 hodín pri opakovanom podávaní.

Po ukončení liečby sa plazmatické koncentrácie ittrakonazolu znižujú na takmer nedetekovateľnú koncentráciu v priebehu 7 až 14 dní v závislosti od dávky a trvania liečby. Celkový priemerný plazmatický klírens ittrakonazolu po intravenóznom podaní je 278 ml/min.

Klírens itrakonazolu klesá pri vyšších dávkach v dôsledku nasýteného pečeneového metabolizmu.

Absorpcia

Itrakonazol sa po preorálnom podaní rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické hladiny nezmeneného liečiva sa dosahujú 2 až 5 hodín po perorálnom podaní. Pozorovaná absolútna biodostupnosť itrakonazolu je približne 55 %. Biologická dostupnosť perorálneho itrakonazolu je maximálna pri užití kapsúl ihneď po hlavnom jedle.

Absorpcia kapsúl itrakonazolu je znížená u osôb so zníženou žalúdočnou kyslosťou, ako sú pacienti, ktorí užívajú lieky známe ako lieky znižujúce sekréciu žalúdočnej kyseliny (napr. Antagonisty H₂ receptorov, inhibítory protónovej pumpy) alebo pacienti s achlórhydriou spôsobenou určitými ochoreniami (pozri časť 4.4 a časť 4.5). Absorpcia itrakonazolu nalačno je u týchto pacientov zvýšená, ak sa kapsuly itrakonazolu podávajú s kyslým nápojom (ako je ne-diétna kola). Keď boli kapsuly itrakonazolu podávané ako jednorazová dávka 200 mg nalačno s ne-diétnou kolou po predchádzajúcej liečbe ranitidínom, antagonistom H₂ receptorov, absorpcia itrakonazolu bola porovnateľná s absorpciou itrakonazolu, ktorá bola pozorovaná pri podávaní samotných itrakonazolových kapsúl. (Pozri časť 4.5)

Pri podávaní rovnakej dávky lieku je expozícia itrakonazolu pri podaní kapsúl nižšia ako po podaní perorálneho roztoku. (Pozri časť 4.4)

Distribúcia

Väčšina itrakonazolu v plazme je viazaná na plazmatické proteíny (99,8 %), predovšetkým na albumín (99,6 % pre hydroxylovaný metabolit). Itrakonazol vykazuje taktiež značnú afinitu k lipidom. Len 0,2 % itrakonazolu prítomného v plazme sa vyskytuje vo voľnej forme. Itrakonazol je distribuovaný s veľkým zdanlivým distribučným objemom (> 700 l), čo svedčí o jeho extenzívnej distribúcii do tkanív: zistilo sa, že koncentrácie v pľúcach, obličkách, pečeni, kostiach, žalúdku, slezine a svaloch sú 2-3x vyššie ako zodpovedajúce plazmatické koncentrácie a príjem do keratinóznych tkanív, najmä pokožky, je až štyrikrát vyšší ako v plazme. Koncentrácie v mozgovomiechovej tekutine sú oveľa nižšie ako v plazme, ale účinnosť bola demonštrovaná proti infekciám prítomným v mozgovomiechovej tekutine.

Biotransformácia

Itrakonazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni na veľké množstvo metabolitov.

Podľa *in vitro* štúdií, CYP 3A4 je hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme itrakonazolu. Hlavným metabolitom je hydroxy-itakonazol, ktorý má *in vitro* antifungálnu aktivitu porovnateľnú s itrakonazolom. Minimálne plazmatické koncentrácie hydroxy-itakonazolu sú približne dvojnásobné ako u itrakonazolu.

Eliminácia

Itrakonazol sa vylučuje vo forme neúčinných metabolitov v priebehu 1 týždňa po dávke vo forme perorálneho roztoku, močom (35 %) a stolicou (54 %). Renálna exkrécia itrakonazolu a aktívneho metabolitu hydroxyl-itakonazolom predstavuje menej ako 1% intravenózne dávky. Na základe perorálnej rádioaktívne značenej dávky sa vylučovanie nezmeneného liečiva v stolici pohybuje medzi 3 - 18% dávky.

Redistribúcia itrakonazolu z keratinových tkanív sa zdá byť zanedbateľná, eliminácia itrakonazolu z týchto tkanív je závislá od epidermálnej regenerácie. Na rozdiel od plazmy, koncentrácie v koži pretrvávajú 2-4 týždne po ukončení 4-týždňovej liečby a v nechťovom keratíne – kde môže byť itrakonazol zistiteľný už 1 týždeň po začatí liečby – pretrvávajú najmenej 6 mesiacov po ukončení 3-mesačnej liečby.

Porucha funkcie pečene :

Itrakonazol sa prevažne metabolizuje v pečeni. Farmakokinetická štúdia s podaním jednej 100 mg dávky itrakonazolu (jedna 100 mg kapsula) sa uskutočnila na 6 zdravých a 12

cirhotických dobrovoľníkoch. Štatisticky významná redukcia v priemernej C_{max} (47 %) a dvojnásobné zvýšenie polčasu eliminácie (37 ± 17 oproti 16 ± 5 hodín) itrakonazolu boli zaznamenané u cirhotických pacientov v porovnaní so zdravými osobami. Avšak celková expozícia itrakonazolu založená na AUC, bola podobná u pacientov s cirhózou a u zdravých osôb.

Nie sú dostupné údaje o cirhotických pacientoch počas dlhodobého užívania itrakonazolu. (Pozri časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Porucha funkcie obličiek:

Sú dostupné obmedzené údaje o perorálnom užívaní itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V troch skupinách pacientov s poruchou funkcie obličiek (urémia: $n = 7$, hemodialýza: $n = 7$ a kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza: $n = 5$) bola vykonaná farmakokinetická štúdia používajúca jednorazovú 200 mg dávku itrakonazolu (štyri 50 mg kapsuly). U uremických pacientov s priemerným klírensom kreatinínu $13 \text{ ml / min.} \times 1,73 \text{ m}^2$, bola expozícia na základe AUC mierne znížená v porovnaní s parametrami normálnej populácie. Táto štúdia nepreukázala žiadny významný vplyv hemodialýzy alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýzy na farmakokinetiku itrakonazolu (T_{max} , C_{max} a AUC_{0-8h}). Profily plazmatickej koncentrácie oproti času vykazovali vo všetkých troch skupinách širokú variabilitu medzi jednotlivými účastníkmi. Po jednorazovej intravenózne dávke boli hodnoty priemerného konečného polčasu itrakonazolu u pacientov s ľahkou (definovaná v tejto štúdii ako CrCl 50-79 ml / min), stredne ťažkou (definovaná v tejto štúdii ako CrCl 20-49 ml / min) a ťažkou poruchou funkcie obličiek (definovaná v tejto štúdii ako CrCl <20 ml / min) podobné ako u zdravých osôb (rozsah priemerov 42-49 hodín u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s 48 hodinami u zdravých jedincov.) Celková expozícia itrakonazolu, na základe AUC, bola znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek o približne 30% a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek o približne 40% v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Nie sú k dispozícii údaje u pacientov s poruchou funkcie obličiek počas dlhodobého užívania itrakonazolu. Dialýza nemá vplyv na polčas eliminácie alebo klírens itrakonazolu alebo hydroxy-itakonazolu. (Pozri tiež časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.)

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje o použití itrakonazolu v pediatrickej populácii. Klinické farmakokinetické štúdie u detí a dospelých vo veku od 5 mesiacov do 17 rokov boli vykonané s kapsulami itrakonazolu, perorálnym roztokom alebo intravenóznou formou. Jednotlivé dávky s kapsulou a perorálnym roztokom boli v rozmedzí od 1,5 do 12,5 mg / kg / deň podávanie raz denne alebo 2-krát denne. Intravenózna forma sa podávala buď ako jedna infúzia 2,5 mg / kg alebo infúzia 2,5 mg / kg podávaná 1-krát denne alebo 2-krát denne. Pri rovnakej dennej dávke dávkovanie 2-krát denne v porovnaní s jednorazovým denným dávkovaním prinieslo vrcholové a minimálne koncentrácie porovnateľné s dávkovaním 1-krát denne u dospelých. Nezaznamenala sa žiadna významná závislosť AUC itrakonazolu a celkového telesného klírnsu od veku, zatiaľ čo bola zaznamenaný slabý vplyv veku na distribučný objem, C_{max} a terminálnu rýchlosť eliminácie itrakonazolu. Zdá sa, že zdanlivý klírens a distribučný objem itrakonazolu súvisí s telesnou hmotnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Itrakonazol:

Itrakonazol bol testovaný v štandardnom súbore neklinických štúdií bezpečnosti.

Štúdie akútnej toxicity itrakonazolu na myšiach, potkanoch, morčatách a psoch naznačujú širokú bezpečnostnú rezervu (3- až 16-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí [MRHD,

Maximum Recommended Human Dose] na základe mg/m²). Štúdie subchronickej (chronickej) perorálnej toxicity na potkanoch a psoch odhalili niekoľko cieľových orgánov alebo tkanív: kôru nadobličiek, pečeň a systém mononukleárných fagocytov, ako aj poruchy metabolizmu lipidov, ktoré sa prejavujú ako xantómové bunky v rôznych orgánoch.

Itrakonazol nie je primárnym karcinogénom pri potkanoch ani pri myšiach do dávky 20 a 80 mg/kg. Predklinické údaje o itrakonazole neodhalili žiadne známky génovej toxicity, primárnej karcinogénnosti alebo poškodenia fertility. Pri vysokých dávkach 40 a 80 mg/kg/deň pri potkanoch (1- a 2-násobok MRHD na základe mg/m²) sa pozorovali účinky v kôre nadobličiek, pečeni a mononukleárnom fagocytovom systéme, ale zdá sa, že majú nízky význam pre navrhované klinické použitie. Zistilo sa, že itrakonazol spôsobuje pri potkanoch a myšiach pri vysokých dávkach s dávkou súvisiace zvýšenie materskej toxicity, embryotoxicity a teratogenity. Pri mladých psoch sa po chronickom podávaní itrakonazolu pozorovala celkovo nižšia hustota kostných minerálov (nepozorovala sa žiadna toxicita až do dávky 20 mg/kg (2-násobok MRHD na základe mg/m²)) a pri potkanoch sa pozorovala znížená aktivita kostných platničiek, stenčenie zona compacta veľkých kostí a zvýšená krehkosť kostí.

Pri vysokých dávkach histologické vyšetrenia kôry nadobličiek preukázali reverzibilný opuch s bunkovou hypertrofiou zona reticularis a fasciculata, ktorý bol niekedy spojený so stenčením zona glomerulosa. Pri vysokých dávkach sa zistili reverzibilné zmeny v pečeni. V sinusoidných bunkách sa pozorovali mierne zmeny a vakuolizácia hepatocytov, čo naznačuje bunkovú dysfunkciu, ale bez viditeľnej hepatitídy alebo hepatocelulárnej nekrózy. Histologické zmeny mononukleárneho fagosystému boli charakterizované najmä makrofágmi so zvýšeným obsahom proteínového materiálu v rôznych parenchymálnych tkanivách.

Neexistujú žiadne náznaky mutagénneho potenciálu itrakonazolu.

Itrakonazol nie je primárnym karcinogénom pri potkanoch ani myšiach. Pri samcoch potkanov sa však pozoroval vyšší výskyt sarkómu mäkkých tkanív, čo sa pripisuje zvýšeniu nenádorových, chronických zápalových reakcií spojivového tkaniva v dôsledku zvýšených hladín cholesterolu a cholesterolózy v spojivovom tkanive.

Reprodukčná toxikológia

Zistilo sa, že itrakonazol spôsobuje pri potkanoch a myšiach v dávkach 40, 80 a 160 mg/kg (0,5-, 1- a 4-násobok MRHD na základe mg/m²) dávkovo závislé zvýšenie materskej toxicity, embryotoxicity a teratogenity. Pri potkanoch teratogenita pozostávala z veľkých skeletálnych defektov; pri myšiach pozostávala z encefalokély a makroglosie. Pri králikoch sa nezistili žiadne teratogénne účinky až do dávky 80 mg/kg (4-násobok MRHD na základe mg/m²).

Fertilita

Neexistujú dôkazy o primárnom vplyve na fertilitu pri liečbe itrakonazolom. Zistilo sa, že itrakonazol spôsobuje u potkanov a myší pri vysokých dávkach dávkovo závislé zvýšenie materskej toxicity, embryotoxicity a teratogenity. Pri potkanoch teratogenita pozostávala zo závažných skeletálnych defektov; pri myšiach pozostávala z encefalokély a makroglosie.

V modeli na potkanoch sa preukázalo, že itrakonazol prechádza placentou.

Pri mladých psoch sa po chronickom podávaní itrakonazolu pozorovala globálne nižšia hustota kostných minerálov.

V troch toxikologických štúdiách na potkanoch itrakonazol vyvolal kostné defekty. Medzi vyvolané defekty patrila znížená aktivita kostných platničiek, stenčenie zona compacta veľkých kostí a zvýšená krehkosť kostí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

Guľôčky cukru (kukuričný škrob a sacharóza)

Poloxamér 188

Hydroxypropylmetylcelulóza 6 cP

Kapsula, vrchnák/telo:

Želatína

Indigo-karmín (E 132)

Chinolínová žltá (E 104)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister

Blister obsahuje 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 a 60 kapsúl.

Balenie so 100 kapsulami pre použitie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o.

Prievozska 4D

821 09 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0691/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. december 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. február 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025