

## 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

- Vulvovaginálna kandididóza,
- Orofaryngeálna kandididóza,
- Dermatomykózy spôsobené organizmami citlivými na itrakonazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), napr tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum,
- Pityriasis versicolor,
- Onychomykózy spôsobené dermatofytmi a/alebo kvasinkami,
- Liečba histoplazmózy,
- Kapsuly itrakonazolu sú indikované na liečbu nasledovných systémových hubových ochorení, keď je systémová antifungálna liečba prvej línie nevhodná, alebo sa ukázala ako neúčinná. Môže to byť spôsobené existujúcim ochorením, necitlivosťou patogénu alebo toxicitou lieku.
- Liečba kryptokokózy (vrátane kryptokokálnej meningitídy). U pacientov s oslabeným imunitným systémom trpiacich na kryptokokózu a u všetkých pacientov s kryptokokózou centrálného nervového systému
- Liečba aspergilózy a kandidózy.
- Udržiavacia liečba u pacientov s AIDS, aby sa zabránilo relapsu základnej hubovej infekcie.

Itrakonazolové kapsuly sú tiež indikované na prevenciu hubovej infekcie počas dlhodobej neutropénie, keď sa štandardná liečba považuje za nevhodnú.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Harmonogram liečby u dospelých pre každú indikáciu je nasledovný:

INDIKÁCIA	DÁVKA	TRVANIE LIEČBY	POZNÁMKY
- Vulvovaginálna kandidóza	200 mg 2-krát denne <sup>1</sup>	1 deň	
- Pityriasis versicolor	200 mg 1-krát denne	7 dní	
- Tinea corporis, tinea cruris	100 mg 1-krát denne alebo 200 mg 1-krát denne	15 dní alebo 7 dní	
- Tinea pedis, tinea manuum	100 mg 1-krát denne	30 dní	
- Orofaryngeálna kandidóza	100 mg 1-krát denne	15 dní	Zvýšenie dávky na 200 mg jedenkrát denne počas 15 dní u pacientov s AIDS alebo u pacientov s neutropeniou z dôvodu zníženej absorpcie u týchto skupín pacientov
- Onychomykóza (nechtov na nohe postihujúca alebo nepostihujúca aj nechty na ruke)	200 mg 1-krát denne	3 mesiace	

Pri kožných, vulvovaginálnych a orofaryngeálnych infekciách sa dosiahnu optimálne klinické a mykologické účinky 1 - 4 týždne po ukončení liečby a pri infekciách nechtov 6 - 9 mesiacov po ukončení liečby. Je to preto, že eliminácia itraconazolu z kože, nechtov a slizníc je pomalšia ako z plazmy.

Dĺžku liečby systémových hubových infekcií určuje mykologická a klinická odpoveď na liečbu:

INDIKÁCIA	DÁVKA <sup>1</sup>	TRVANIE LIEČBY	POZNÁMKY
Aspergilóza	200 mg 1-krát denne	2-5 mesiacov	Zvýšenie dávky na 200 mg 2-krát denne v prípade invazívnej alebo široko rozšírenej infekcie
Kandidóza	100-200 mg 1-krát denne	3 týždne - 7 mesiacov	
Non-meningeálna kryptokokóza	200 mg 1-krát denne	10 týždňov	
Kryptokokálna meningitída	200 mg 2-krát denne	2 mesiace - 6 mesiacov	Pozri časť 4.4
Histoplazmóza	200 mg 1-krát denne 200 mg 2-krát denne	8 mesiacov	

Udržiavacia liečba pri AIDS	200 mg 1-krát denne		Pozrite poznámku nižšie o zníženej absorpcii
Profylaxia pri neutropénii	200 mg 1-krát denne		

<sup>1</sup> Dĺžka liečby sa má upraviť v závislosti od klinickej odpovede. Zhoršená absorpcia u pacientov s AIDS a u pacientov s neutropéniou môže viesť k nízkym hladinám itraconazolu v krvi a k nedostatočnej účinnosti. V takýchto prípadoch je indikované monitorovanie hladiny v krvi a v prípade potreby aj zvýšenie dávky itraconazolu na 200 mg dvakrát denne.

### **Špeciálne skupiny pacientov**

#### *Pacienti s poruchou gastrointestinálnej motility*

Pri liečbe pacientov so závažnými hubovými infekciami alebo pri profylaxii hubových infekcií u pacientov s poruchou gastrointestinálnej motility by mali byť pacienti starostlivo sledovaní a ak je to možné, malo by sa zväziť terapeutické monitorovanie hladín lieku.

#### **Pediatrická populácia**

Klinické údaje o použití kapsúl itraconazolu u pediatrických pacientov sú obmedzené. Použitie kapsúl itraconazolu u pediatrických pacientov sa neodporúča, pokiaľ nie je stanovené, že potenciálny prínos preváži potenciálne riziká. (pozri časť 4.4).

#### **Starší pacienti**

Klinické údaje o použití kapsúl itraconazolu u starších pacientov sú obmedzené. Odporúča sa používať kapsuly itraconazolu u týchto pacientov len vtedy, ak sa zistí, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnymi rizikami. 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. Pozri časť 4.4

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

#### **Spôsob podávania**

Itraconazolové kapsuly sú určené na perorálne podanie a musia sa užívať ihneď po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé s malým množstvom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

- Súbežné podávanie množstva substrátov CYP3A4 s liekom Prokanazol 100 mg je kontraindikované.  
Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov spôsobené súbežným podaním s itrakonazolom môžu zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické aj nežiaduce účinky do takej miery, že sa môže vyskytnúť potenciálne závažná situácia. Napríklad zvýšené plazmatické koncentrácie niektorých z týchto liekov môžu viesť k predĺženiu QT a k ventrikulárnym tachyarytmiám vrátane výskytu torsade de pointes, potenciálne smrteľnej arytmie. Konkrétne príklady sú uvedené v časti 4.5
- Prokanazol 100 mg tvrdé kapsuly sa nemajú podávať pacientom s preukázanou ventrikulárnou dysfunkciou, ako kongestívne zlyhanie srdca (CHF – Congestive heart failure), alebo s anamnézou CHF s výnimkou život ohrozujúcich prípadov alebo iných závažných infekcií. (Pozri časť 4.4)
- Itraconazol nemá byť používaný počas gravidity (s výnimkou život ohrozujúcich prípadov (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertílno m veku, ktoré užívajú itrakonazol, by mali dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia. Účinná antikoncepcia by mala pokračovať až do menštruácie po ukončení liečby itrakonazolom.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Skrížená precitlivenosť*

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

##### *Kardiálne účinky*

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

Ukázalo sa, že itrakonazol má negatívny inotropný efekt a itrakonazol 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 itrakonazolu.

Itrakonazol 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, itrakonazol sa má prestať užívať.

Blokátory kalciového kanála môžu mať negatívne inotropné účinky, ktoré sa môžu pridať k negatívnym inotropným účinkom itrakonazolu. Okrem toho môže itrakonazol 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.

### *Pečeňové účinky*

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 zvážiť 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 zvážil predĺžený eliminačný polčas itrakonazolu pozorovaný v klinickej štúdií 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 neprevýši riziko. Odporúča sa, aby sa monitorovanie pečeňových 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. nediétna kola). Antifungálna aktivita sa má monitorovať a dávka itrakonazolu sa zvyšuje podľa potreby. Pozri časť 4.5.

### *Pediatrická populácia*

Klinické údaje o použití kapsúl itrakonazolu u pediatrických pacientov sú obmedzené. Použitie kapsúl itrakonazolu sa neodporúča u pediatrických pacientov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši možné riziká.

### *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 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.

### *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. Opatrnosť je potrebná, ak sa liek podáva tejto skupine pacientov a treba zvážiť úpravu dávky.

### *Strata sluchu*

Prechodná alebo trvalá strata sluchu bola hlásená u pacientov liečených itrakonazolom. 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 liečených kvôli systémovým mykózam, ako sú napr. sporotrichózy, blastomykózy, histoplazmózy alebo kryptokokózy (meningeálna a nemeningeálna), a u ktorých hrozí riziko relapsu, je potrebné zvážiť nutnosť udržiavacej liečby.

#### *Neuropatia*

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

#### *Poruchy metabolizmu sacharidov*

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

#### *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 by mala 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 určitých liekov s itraconazolom môže mať za následok zmeny v účinnosti itraconazolu a / alebo súbežne podávaného lieku, život ohrozujúce účinky a / alebo náhlu smrť. Lieky, ktoré sú kontraindikované, neodporúčané alebo odporúčané na použitie s opatrnosťou v kombinácii s itraconazolom, sú uvedené v časti 4.5.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Itraconazol sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Ďalšie látky, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú dráhu alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvniť farmakokinetiku itraconazolu. Podobne môže itraconazol modifikovať farmakokinetiku iných látok, ktoré sa zdieľajú túto metabolickú dráhu. Itraconazol je silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-glykoproteínu. Pri súbežnom užívaní liekov sa odporúča nahliadnuť do zodpovedajúcej písomnej informácie o ceste metabolizmu a možnej potrebe upraviť dávkovanie.

*Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie itrakonazolu*

Lieky na zníženie žalúdočnej kyslosti (napríklad lieky neutralizujúce kyselinu, ako je hydroxid hlinitý alebo lieky potláčajúce sekréciu žalúdočnej kyseliny, ako sú antagonisti H<sub>2</sub>-receptorov a inhibítory protónovej pumpy) zhoršujú absorpciu itrakonazolu z kapsúl itrakonazolu (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby sa tieto lieky používali s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s kapsulami itrakonazolu:

- Odporúča sa, aby sa itrakonazol podával s kyslým nápojom (ako je nie diétna kola) pri súbežnej liečbe liekom znižujúcim žalúdočnú kyslosť.
- Odporúča sa, aby sa lieky na neutralizáciu kyseliny (napríklad hydroxid hlinitý) podávali najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po podaní kapsúl itrakonazolu.
- Pri súbežnom podávaní sa odporúča sledovať antifungálnu aktivitu a zvýšiť dávku itrakonazolu podľa potreby.

Súbežné podávanie itrakonazolu so silnými enzýmovými induktormi CYP3A4 môže znížiť biologickú dostupnosť itrakonazolu a hydroxy-itrakonazolu v takej miere, že účinnosť sa môže znížiť. Príklady zahŕňajú:

- antibakteriálne látky: izoniazid, rifabutín (pozri tiež časť *Lieky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*), rifampicín.
- Antikonvulzíva: karbamazepín, (pozri tiež časť *Lieky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*), fenobarbital, fenytoín.
- antivirotiká: efavirenz, nevirapín.
- rastlinné lieky: *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný)

Preto sa neodporúča podávanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 a itrakonazolu. Odporúča sa, aby sa zabránilo užívaniu týchto liekov 2 týždne pred a počas liečby itrakonazolom, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziko potenciálne zníženej účinnosti itrakonazolu. Pri súbežnom podávaní sa odporúča sledovať antifungálnu aktivitu a podľa potreby zvýšiť dávku itrakonazolu.

*Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie itrakonazolu*

Silné inhibítory CYP3A4 môžu zvýšiť biologickú dostupnosť itrakonazolu.

Príklady zahŕňajú:

- antibakteriálne látky: ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín,
- antivírusové látky: darunavir posilnený ritonavírom, fosamprenavir posilnený ritonavírom, indinavir (pozri tiež časť *Lieky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*), ritonavir (pozri tiež *Lieky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*) a telaprevir.

Odporúča sa, aby sa tieto lieky používali opatrne pri súbežnom podávaní s kapsulami itrakonazolu.

Odporúča sa, aby pacienti, ktorí musia súbežne užívať itrakonazol s silnými inhibítormi CYP3A4, boli pozorne sledovaní z hľadiska prejavov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených farmakologických účinkov itrakonazolu a dávka itrakonazolu sa podľa potreby znížila. Ak je to vhodné, odporúča sa merať plazmatické koncentrácie itrakonazolu.

*Lieky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*

Itrakonazol a jeho hlavný metabolit, hydroxy-itrakonazol, môžu inhibovať metabolizmus liekov metabolizovaných CYP3A4 a môžu inhibovať transport lieku P-glykoproteínom, čo môže mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liečiv a / alebo ich aktívneho metabolitu (metabolitov) ak sa podávajú s itrakonazolom. Tieto zvýšené plazmatické koncentrácie môžu zvýšiť alebo predĺžiť tak terapeutické, ako aj nepriaznivé účinky týchto liekov. Lieky metabolizované CYP3A4, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, môžu byť kontraindikované s itrakonazolom, pretože kombinácia môže viesť k ventrikulárnym tachyarytmiami vrátane výskytu torsade de pointes, potenciálne smrteľnej arytmie.

Po ukončení liečby sa plazmatické koncentrácie itrakonazolu znižujú na takmer nedetekovateľnú koncentráciu v priebehu 7 až 14 dní v závislosti od dávky a trvania liečby. U pacientov s cirhózou pečene alebo u pacientov užívajúcich inhibítory CYP3A4 môže byť pokles plazmatických koncentrácií ešte postupnejší. To je obzvlášť dôležité pri začatí liečby liekmi, ktorých metabolizmus je ovplyvnený itrakonazolom.

Interagujúce lieky sú rozdelené do nasledujúcich kategórií:

- "Kontraindikované": Liek, nesmie byť za žiadnych okolností podaný súbežne s itrakonazolom a do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom.
- "Neodporúča sa": Odporúča sa vyhnúť užívaniu lieku počas liečby itrakonazolom a až do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom, pokiaľ prínos nepreváži potenciálne zvýšené riziko vedľajších účinkov. Ak sa nedá predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa klinické monitorovanie prejavov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúceho lieku a jeho dávka sa podľa potreby zníži alebo sa jeho podávanie preruší. Ak je to vhodné, odporúča sa meranie plazmatických koncentrácií.
- "Používajte s opatnosťou": Pri súbežnom podávaní lieku s itrakonazolom sa odporúča starostlivé sledovanie.

Pri súbežnom podávaní sa odporúča, aby boli pacienti starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúceho lieku a jeho dávka sa znížila podľa potreby. Ak je to vhodné, odporúča sa meranie plazmatických koncentrácií.

Príklady liekov, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie itrakonazolom usporiadané podľa indikačných skupín liekov s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s itrakonazolom:

<b><u>Klasifikácia liekov</u></b>	<b><u>Kontraindikované</u></b>	<b><u>Neodporúča sa</u></b>	<b><u>Používať s opatnosťou</u></b>
<u>Alfa blokátory</u>		<u>Tamsulozín</u>	
<u>Analgetiká</u>	<u>Levacetylmetadol (levometadyl), metadón</u>	<u>Fentanyl</u>	<u>Alfentanil, buprenorfin IV a sublingválny, oxykodón, sufentanil</u>
<u>Antiarytmiká</u>	<u>Disopyramid, dofetilid, dronedarón, chinidín</u>		<u>Digoxín</u>
<u>Antibakteriálne lieky</u>	<u>Telitromycín u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek a ťažkým poškodením funkcie pečene</u>	<u>Rifabutín<sup>a</sup></u>	<u>Telitromycín</u>
<u>Antikoagulancia a Antitrombotiká</u>	<u>Dabigatran, Tikagrelor</u>	<u>Apixabán, rivaroxabán</u>	<u>Kumaríny, cilostazol</u>
<u>Antikonvulzíva</u>		<u>karbamazepín<sup>a</sup></u>	
<u>Antidiabetiká</u>			<u>Repaglinid, saxagliptín</u>
<u>Antihelmintiká a antiprotozoiká</u>	<u>Halofantrín</u>		<u>Prazichantel</u>
<u>Antihistaminiká</u>	<u>Astemizol, mizolastín, terfenadín</u>	<u>Ebastín</u>	<u>Bilastín</u>
<u>Antimigrénové lieky</u>	<u>Námel'ové alkaloidy, ako je dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín),</u>	<u>Eletriptán</u>	



	<u>ergotamín,</u> <u>metylergometrín</u> <u>(metylergonovín)</u>		
<u>Antineoplastiká</u>	<u>Irinotekán</u>	<u>Axitinib, dabrafenib,</u> <u>dasatinib, ibrutinib,</u> <u>lapatinib, nilotinib,</u> <u>sunitinib,</u> <u>trabektedín</u>	<u>Bortezomib, busulfán,</u> <u>docetaxel, erlotinib,</u> <u>gefitinib, imatinib,</u> <u>ixabepilón, ponatanib,</u> <u>trimetrexát, alkaloidy z</u> <u>rodu Vinca</u>
<u>Antipsychotiká,</u> <u>anxiolytiká a</u> <u>hypnotiká</u>	<u>Lurazidón, perorálny</u> <u>midazolam, pimoqid,</u> <u>kvetiapín, sertindol,</u> <u>triazolam</u>		<u>Alprazolam,</u> <u>aripiprazol, brotizolam,</u> <u>buspirón, haloperidol,</u> <u>midazolam IV,</u> <u>perospirón, ramelteón,</u> <u>risperidón</u>
<u>Antivirotiká</u>		<u>Simeprevir</u>	<u>Maravirok, indinavir<sup>b</sup>,</u> <u>ritonavir<sup>b</sup>, sachinavir</u>
<u>Beta blokátory</u>			<u>Nadolol</u>
<u>Blokátory kalciových</u> <u>kanálov</u>	<u>Bepidil, felodipín,</u> <u>lerkanidipín,</u> <u>nisoldipín</u>		<u>Iné dihydropyridíny,</u> <u>vrátane verapamilu</u>
<u>Kardiovaskulárne</u> <u>lieky, rôzne</u>	<u>Alikisiren, ivabradín,</u> <u>ranolazín</u>	<u>Sildenafil, na liečbu</u> <u>pľúcnej hypertenzie</u>	<u>Bosentán, riociguát</u>
<u>Diuretiká</u>	<u>Eplerenón</u>		
<u>Gastrointestinálne</u> <u>lieky</u>	<u>Cisaprid, domperidón</u>		<u>Aprepitant</u>
<u>Imunosupresíva</u>		<u>Ciklezonid,</u> <u>everolimus,</u> <u>temsirolimus</u>	<u>Budesonid,</u> <u>ciklosporín,</u> <u>dexametazón,</u> <u>flutikazón,</u> <u>metylprednizolón,</u> <u>rapamycin (tiež známy</u> <u>ako sirolimus),</u> <u>takrolimus</u>
<u>Lieky na reguláciu</u> <u>lipidov</u>	<u>Atorvastatín,</u> <u>lovastatín, simvastatín</u>		
<u>Respiračné lieky</u>		<u>Salmeterol</u>	
<u>SSRIs, Tricyklické a</u> <u>súvisiace antidepresíva</u>			<u>Reboxetín</u>
<u>Urologické lieky</u>	<u>Darifenacín,</u> <u>fesoterodín u</u> <u>pacientov, so stredne</u> <u>ťažkou až ťažkou</u> <u>poruchou funkcie</u> <u>obličiek alebo stredne</u> <u>ťažkou až ťažkou</u> <u>poruchou funkcie</u> <u>pečene, solifenacín u</u> <u>pacientov s ťažkou</u> <u>poruchou funkcie</u> <u>obličiek alebo stredne</u> <u>ťažkou až ťažkou</u> <u>poruchou funkcie</u> <u>pečene</u>		<u>Fesoterodín,</u> <u>imidafenacín,</u> <u>oxybutynín, sildenafil,</u> <u>na liečbu erektilnej</u> <u>dysfunkcie,</u> <u>solifenacín, tadalafil,</u> <u>tolterodín</u>
<u>Ostatné</u>	<u>Kolchicín, u pacientov</u> <u>s poruchou funkcie</u> <u>obličiek alebo pečene</u>	<u>Kolchicín,</u> <u>konivaptán</u>	<u>Alitretinoín (perorálna</u> <u>forma), cinakalcet,</u> <u>mozavaptán, tolvaptán</u>

<sup>a</sup>Pozrite tiež časť *Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie itraconazolu*<sup>b</sup>Pozrite tiež časť *Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie itraconazolu*

*Lieky, ktoré môžu mať znížené plazmatické koncentrácie itrakonazolom*

Súbežné podávanie itrakonazolu s NSAID meloxicamom môže znížiť plazmatické koncentrácie meloxicamu. Odporúča sa, aby sa meloxicam podával s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s itrakonazolom a aby sa monitorovali jeho účinky alebo vedľajšie účinky. Odporúča sa, aby sa dávkovanie meloxicamu, ak sa podáva spolu s itrakonazolom, v prípade potreby upravilo.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **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.

Dojčenie

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

#### **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 spontánných 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.

*Tabulkový 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).

<b>Nežiaduce účinky</b>	
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Zriedkavé	Sinusitída, infekcia horných dýchacích ciest, nádcha
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé	Leukopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	Hypersenzitivita*
Zriedkavé	Angioneurotický edém, anafylaktická reakcia, sérová choroba
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Zriedkavé	Hypertriglyceridémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolesť hlavy
Zriedkavé	Hypestézia, parestézia, dysgeúzia
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé	Poruchy videnia (vrátane rozmazaného videnia a dvojitého videnia)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Zriedkavé	Tinnitus, prechodná alebo trvalá strata sluchu*
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Zriedkavé	Kongestívne zlyhanie srdca*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Zriedkavé	Dýchavičnosť
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	Abdominálna bolesť, nauzea
Menej časté	vracanie, hnačka, zápcha, dyspepsia, flatulencia
Zriedkavé	Pankreatitída

<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
<i>Menej časté</i>	Abnormálna funkcia pečene
<i>Zriedkavé</i>	Závažná hepatotoxicita (vrátane niektorých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene)*, hyperbilirubinémia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Menej časté</i>	Urtikária, kožná vyrážka, pruritus
<i>Zriedkavé</i>	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantémózna pustulóza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, leukocytoklastická vaskulitída, alopecia, fotosenzitivita
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
<i>Zriedkavé</i>	Polakizúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
<i>Menej časté</i>	Menštruačné poruchy
<i>Zriedkavé</i>	Erektálna dysfunkcia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
<i>Zriedkavé</i>	Edém
<b>Vyšetrenia</b>	
<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:** granulocytopénia, trombocytopénia

**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, Tremor

**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 pečeňových 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 itraconazolu 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.

#### 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. Ak sa to považuje za vhodné, môže sa pacientovi podať živočíšne uhlie. Itraconazol nemožno odstrániť hemodialýzou a nie je známe žiadne špecifické antidotum.

## **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 $\alpha$ -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 neznamená nevyhnutne rezistenciu na iné azoly.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty itrakonazolu ešte neboli pre huby stanovené použitím metód EUCAST.

Použitím metód CLSI boli hraničné hodnoty pre itrakonazol stanovené len pre kmene *Candida* z povrchových mykotických infekcií. Hraničné hodnoty CLSI sú: citlivé  $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ , citlivé, v závislosti od dávky 0,25-0,5  $\mu\text{g/ml}$  a rezistentné  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ . Interpretáčnne hraničné hodnoty neboli stanovené pre vlákňité huby.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a časovo meniť a sú potrebné lokálne informácie o rezistencii, hlavne pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyhľadať rada odborníka keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva aspoň u niektorých typov infekcií je neistá.

Citlivosť huby *in vitro* na itrakonazol je ovplyvnená veľkosťou inokula, inkubačnou teplotou, fázou rastu plesne a použitou živnou pôdou. Preto sa môžu zistiť značné rozdiely itrakonazolu v hodnotách minimálnej inhibičnej koncentrácie. Citlivosť v nižšie uvedenej tabuľke je založená na  $\text{MIC}_{90} < 1 \text{ mg itrakonazolu/l}$ . Nie je žiadna korelácia medzi citlivosťou *in vitro* a klinickou účinnosťou.

<b>Často citlivé kmene</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (pôvodne <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</i> <sup>1</sup>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</b>
<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.

<sup>1</sup> Tieto mikroorganizmy je možné nájsť u pacientov, ktorí sa vrátili z ciest mimo Európy.

<sup>2</sup> Boli hlásené na itrakonazol rezistentné kmene *Aspergillus fumigatus*.

<sup>3</sup> 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 itrakonazol 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 jedenkrát denne, 200 mg jedenkrát denne a 200 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Terminálny polčas itrakonazolu 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 itrakonazolu znižujú na takmer nedetekovateľnú koncentráciu v priebehu 7 až 14 dní v závislosti od dávky a trvania liečby. Celkový priemerný plazmatický klírens itrakonazolu po intravenóznom podaní je 278 ml/min. Klírens itrakonazolu klesá pri vyšších dávkach v dôsledku nasýteného pečevného 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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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-itrakonazolu 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-itrakonazolom predstavuje menej ako 1% intravenózne dávky. Na základe perorálnej rádioaktívne značenej dávky sa vylučovanie nezmeneného liečiva v stolici pohybuje medzi 3 - 18% dávky.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *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 ( $37 \pm 17$  oproti  $16 \pm 5$  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<sub>0-8h</sub>). 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-itrakonazolu. (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 dospievajúcich 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 dvakrát denne. Intravenózna forma sa podávala buď ako jedna infúzia 2,5 mg / kg alebo infúzia 2,5 mg / kg podávaná jedenkrát denne alebo dvakrát denne. Pri rovnakej dennej dávke dávkovanie dvakrát denne v porovnaní s jednorazovým denným dávkovaním prinieslo vrcholové a minimálne koncentrácie porovnateľné s dávkovaním jedenkrát denne u dospelých. Nezaznamenala sa žiadna významná závislosť AUC itrakonazolu a celkového telesného klirensu od veku, zatiaľ čo bola zaznamenaný slabý vplyv veku na distribučný objem, C<sub>max</sub> a terminálnu rýchlosť eliminácie itrakonazolu, . Zdá sa, že zdanlivý klirens a distribučný objem itrakonazolu súvisí s telesnou hmotnosťou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje o itrakonazole neodhalili žiadne indikácie gétovej toxicity, primárnej karcinogenicity alebo poruchy fertility. Pri vysokých dávkach bol pozorovaný účinok v nadobličkovej kôre, pečeni a mononukleárnom fagocytovom systéme, avšak zdá sa, že sú málo relevantné pre navrhované klinické použitie. Zistilo sa, že itrakonazol v závislosti od dávky spôsobuje zvýšenie toxicity pre matku, embryotoxicity a teratogenity u potkanov a myší pri vysokých dávkach. Po dlhodobom podávaní itrakonazolu bola u juvenilných psov pozorovaná všeobecne nižšia minerálna denzita kostí a u potkanov bola pozorovaná znížená aktivita kostných platničiek, zúženie zona compacta dlhých kostí a zvýšenie kostnej fragility.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Obsah kapsuly:*

Gul'ôčky 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 REGISTRÁCII**

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**

10/2023