

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1 NÁZOV LIEKU

SPORANOX  
100 mg tvrdé kapsuly

### 2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula na perorálne použitie obsahuje 100 mg itraconazolu vo forme granúl a pozostáva z modrého nepriehľadného viečka a ružového priehľadného tela kapsuly.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3 LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

### 4 KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sporanox je indikovaný na liečbu:

- Gynekologické indikácie: vulvovaginálna kandidóza.
- Dermatologické/mukózne/oftalmologické indikácie:
  - Pityriasis versicolor, dermatomykózy, mykotická keratitída a orálna kandidóza.
- Onychomykózy spôsobené dermatofytmi a/alebo kvasinkami.
- Systémové mykózy: Systémová aspergilóza a kandidóza; kryptokokóza (vrátane kryptokokovej meningitídy); u imunodeficientných pacientov s kryptokokózou a u všetkých pacientov s kryptokokózou centrálného nervového systému je Sporanox indikovaný len pokiaľ nie je vhodná liečba prvej voľby, alebo ak bola táto liečba neúčinná; histoplazmóza; sporotrichóza, vrátane lymfokutánnej/kutánnej a extrakutánnej; parakocidioidomykóza; blastomykóza a iné zriedkavo sa vyskytujúce systémové alebo tropické mykózy.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na dosiahnutie optimálnej absorpcie sa Sporanox užíva hneď po hlavnom jedle.  
Kapsuly sa musia prehĺtať celé.

Gynekologické indikácie		
Indikácie	Dávka	Trvanie liečby
• Vulvovaginálna kandidóza	200 mg 2-krát denne alebo 200 mg 1-krát denne	1 deň alebo 3 dni

<b>Dermatologické / mukózne / oftalmologické indikácie</b>		
<b>Indikácie</b>	<b>Dávka</b>	<b>Trvanie liečby</b>
• Dermatomykózy	200 mg 1-krát denne alebo 100 mg 1-krát denne	7 dní alebo 15 dní
Výrazne keratinizované miesta (plantárna tinea pedis a palmárna tinea manus)	200 mg 2-krát denne alebo 100 mg 1-krát denne	7 dní alebo 30 dní
• Pityriasis versicolor	200 mg 1-krát denne	7 dní
• Orálna kandidóza	100 mg 1-krát denne	15 dní
U niektorých imunodeficientných pacientov, napr. pacienti s neutropéniou, AIDS alebo pacienti po transplantácii, môže byť biodostupnosť itraconazolu po perorálnom podaní znížená. Preto môžu byť dávky zdvojnásobené.		
• Mykotická keratitída	200 mg 1-krát denne	21 dní Trvanie liečby má byť upravené podľa klinickej odpovede.

<b>Onychomykózy spôsobené dermatofytmi a/alebo kvasinkami</b>									
<b>Onychomykózy</b>		<b>Dávka a trvanie liečby</b>							
<b>Pulzná liečba</b>									
		Pulzná liečba pozostáva z dvoch kapsúl dvakrát denne (200 mg dvakrát denne) počas 1 týždňa. Dve pulzné liečby sa odporúčajú pri infekciách nechtov na rukách a tri pulzné liečby pri infekciách nechtov na nohách. Pulzné liečby sú vždy oddelené 3-týždňovým intervalom bez liečby. Klinická odpoveď sa stane evidentnou po odrastení nechta, ktoré nasleduje po ukončení liečby.							
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	Pulz 1	bez užívania itraconazolu			Pulz 2	bez užívania itraconazolu			Pulz 3
Len infekcie nechtov na rukách	Pulz 1	bez užívania itraconazolu			Pulz 2				
<b>Onychomykózy</b>		<b>Dávka</b>				<b>Trvanie liečby</b>			
<b>Kontinuálna liečba</b>									
Onychomykóza nechtov na nohách s postihnutím alebo bez postihnutia nechtov na rukách		200 mg jedenkrát denne				3 mesiace			

Eliminácia itraconazolu z kože a nechtov je pomalšia než z plazmy. Optimálna klinická a mykologická odpoveď sa takto dosahuje za 2 - 4 týždne po ukončení liečby pri infekciách kože a za 6 - 9 mesiacov po ukončení liečby pri infekciách nechtov.

<b>Systémové mykózy</b>			
<b>Indikácie</b>	<b>Dávka</b>	<b>Priemerné trvanie liečby<sup>1</sup></b>	<b>Poznámky</b>
<b>Aspergilóza</b>	200 mg 1-krát denne	2 – 5 mesiacov	Pri invazívnom alebo diseminovanom ochorení zvýšenie dávky na 200 mg 2-krát denne
<b>Kandidóza</b>	100 – 200 mg 1-krát denne	3 týždne – 7 mesiacov	Pri invazívnom alebo diseminovanom ochorení zvýšenie dávky na 200 mg 2-krát denne
<b>Non-meningeálna kryptokokóza</b>	200 mg 1-krát denne	2 mesiace – 1 rok	
<b>Kryptokoková meningitída</b>	200 mg 2-krát denne	2 mesiace – 1 rok	Udržiavacia liečba: pozri časť 4.4
<b>Histoplazmóza</b>	200 mg 1-krát denne až 200 mg 2-krát denne	8 mesiacov	
<b>Blastomykóza</b>	100 mg 1-krát denne až 200 mg 2-krát denne	6 mesiacov	
<b>Lymfokutánná a kutánná sporotrichóza</b>	100 mg alebo 200 mg 1-krát denne (lokalizované lézie)  alebo  200 mg 2-krát denne (extenzívne lézie)	3 mesiace až 6 mesiacov	
<b>Liečba extrakutánnej sporotrichózy</b>	200 mg 2-krát denne	12 mesiacov	
<b>Parakocidioidomykóza</b>	100 mg 1-krát denne	6 mesiacov	Údaje o účinnosti liečby parakocidioidomykózy kapsulami Sporanox v uvedenom dávkovaní nie sú k dispozícii pre pacientov s AIDS.
<b>Chromomykóza</b>	100 – 200 mg 1-krát denne	6 mesiacov	
<sup>1</sup> Trvanie liečby má byť upravené podľa klinickej odpovede.			

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pediatrická populácia*

Klinické údaje o použití Sporanoxu u detí a dospievajúcich sú obmedzené. Použitie Sporanoxu u detí a dospievajúcich sa neodporúča, ak sa nezistí, že potenciálny prínos liečby prevyšuje nad možnými rizikami (pozri časť 4.4.).

### *Starší pacienti*

Klinické údaje o použití Sporanoxu u starších pacientov sú obmedzené. Použitie Sporanoxu sa u týchto pacientov odporúča len vtedy, ak sa zistí, že potenciálny prínos liečby prevyšuje nad potenciálnymi rizikami. Všeobecne sa odporúča, aby sa u staršieho pacienta pri výbere dávky vzala do úvahy vyššia frekvencia zníženej pečenej, obličkovej alebo srdcovej funkcie a prebiehajúce ochorenia alebo iná farmakoterapia (pozri časť 4.4.).

### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itraconazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Expozícia itraconazolu môže byť nižšia u niektorých pacientov s renálnou insuficienciou. Pri podávaní tohto lieku v tejto populácii pacientov je potrebná opatrnosť a môže sa zväziť úprava dávkovania.

### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itraconazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri podávaní tohto lieku v tejto skupine pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2.).

## 4.3 Kontraindikácie

- Sporanox je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na itraconazol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Sporanox sa nemá podávať pacientom, u ktorých je známa ventrikulárna dysfunkcia, napríklad kongestívne zlyhanie srdca, alebo jeho výskyt v anamnéze, okrem prípadov liečby život ohrozujúcich alebo iných závažných infekcií (pozri časť 4.4).
- Sporanox sa nesmie užívať počas gravidity (okrem život ohrozujúcich prípadov) (pozri časť 4.6.). Ak Sporanox užívajú ženy vo fertilnom veku, majú používať antikoncepcné opatrenia. S účinnými antikoncepcnými opatreniami je nutné pokračovať až do najbližšej menštruácie nasledujúcej po ukončení liečby Sporanoxom.
- Súbežné užívanie Sporanox kapsúl je kontraindikované s množstvom substrátov CYP3A4, ako sú príklady uvedené nižšie (pozri časti 4.4 a 4.5). Zvýšené plazmatické koncentrácie substrátov, spôsobené podávaním s itraconazolom, môžu zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické aj nežiaduce účinky do takej miery, že môže nastať potenciálne závažná situácia. Napríklad, zvýšené plazmatické koncentrácie niektorých z týchto liečiv môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a ventrikulárnym tachyarytmiám, vrátane výskytu *torsade de pointes*, potenciálne fatálnej arytmie.

<b>Analgetiká; anestetiká</b>		
námel'ové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín)		
<b>Antibiotiká na systémové použitie; antituberkulotiká a antileprotiká; antimykotiká na systémové použitie</b>		
isavukonazol		
<b>Antihelmintiká; antiprotozoiká</b>		
halofantrín		

<b>Antihistaminiká na systémové použitie</b>		
astemizol	mizolastín	terfenadín
<b>Antineoplastické látky</b>		
irinotekán	venetoklax (u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou na začiatku liečby venetoklaxom a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu)	
<b>Antitrombotiká</b>		
dabigatrán	tikagrelor	
<b>Antivirotiká na systémové použitie</b>		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirom alebo bez neho)		
<b>Kardiovaskulárny systém (liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém; antihypertenzíva; betablokátoary; blokátory kalciového kanála; kardiaká; diuretiká)</b>		
aliskiren	eplerenón	chinidín
bepriidil	finerenón	ranolazín
disopyramid	ivabradín	sildenafil (pľúcna hypertenzia)
dofetilid	lerkanidipín	
dronedarón	nisoldipín	
<b>Liečivá gastrointestinálneho traktu, vrátane antidiaróik, črevných antiflogistík a antiinfektív; antiemetiká a lieky proti nevoľnosti; lieky na zápchu; lieky na funkčné gastrointestinálne poruchy</b>		
cisaprid	domperidón	naloxegol
<b>Imunosupresíva</b>		
voklosporín		
<b>Hypolipidemiká</b>		
lovastatín	lomitapid	simvastatín
<b>Psychoanaleptiká; psycholeptiká (napr. antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká)</b>		
lurazidón	pimozid	sertindol
midazolam (perorálny)	kvetiapín	triazolam
<b>Urologiká</b>		
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).
<b>Rôzne liečivá a iné látky</b>		
kolchicín (u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene)	eliglustat (u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi (PM - poor metabolisers) CYP2D6, stredne rýchlymi metabolizátormi (IM - intermediate metabolisers) CYP2D6)	

	alebo rýchlymi metabolizátormi (EM - extensive metabolisers), ktorí užívajú silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6	
--	--	--

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Účinky na srdce*

V klinickej štúdií s intravenóznou liekovou formou Sporanoxu i.v. u zdravých dobrovoľníkov sa zaznamenalo prechodné asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory; tento stav odoznel pred podaním nasledujúcej infúzie. Klinický význam tohto zistenia pre perorálne liekové formy nie je známy.

Ukázalo sa, že itraconazol má negatívny inotropný efekt a Sporanox sa dával do súvislosti s výskytom kongestívneho zlyhania srdca. Zlyhanie srdca bolo častejšie hlásené v rámci spontánných hlásení pri užívaní dávky 400 mg/deň ako pri užívaní nižších denných dávok. Preto sa predpokladá, že riziko zlyhania srdca sa môže zvýšiť v závislosti od dennej dávky itraconazolu.

Sporanox sa nemá používať u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo s kongestívnym zlyhaním srdca v anamnéze, pokiaľ očakávaný prínos nepreváži nad možným rizikom. Má sa zvážiť toto individuálne vyhodnotenie pomeru prínos/riziko ako aj závažnosť indikácie, dávkovací režim (napr. celková denná dávka) a individuálne rizikové faktory kongestívneho zlyhania srdca. Tieto rizikové faktory zahŕňajú ochorenie srdca, ako sú ischemická choroba a chlopňové chyby; významné ochorenie pľúc, ako je chronická obštrukčná choroba pľúc; renálne zlyhanie a iné edematózne stavy. Títo pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch kongestívneho zlyhania srdca, majú byť liečení so zvýšenou opatrnosťou a majú byť monitorovaní kvôli prejavom a príznakom kongestívneho zlyhania srdca počas liečby; ak sa takéto prejavy alebo príznaky objavia počas liečby, Sporanox sa má vynechať.

Blokátory kalciového kanála môžu mať negatívny inotropný efekt, ktorý môže potencovať takýto efekt itraconazolu. Itraconazol môže inhibovať metabolizmus blokátorov kalciového kanála. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri súbežnom podávaní itraconazolu a blokátorov kalciového kanála.

##### *Potenciál interakcií*

Súbežné podávanie určitých liekov s itraconazolom môže viesť k zmenám v účinnosti itraconazolu a/alebo súbežne podávaného lieku, k život ohrozujúcim účinkom a/alebo k náhlej smrti. Lieky, ktoré sú kontraindikované, ktorých použitie sa neodporúča alebo sa odporúča opatrnosť pri ich použití v kombinácii s itraconazolom, sú uvedené v častiach 4.3 a 4.5.

##### *Skrížená hypersenzitivita*

Informácie o skríženej hypersenzitivite medzi itraconazolom a inými azolovými antimykotikami sú obmedzené. Sporanox kapsuly sa majú predpisovať pacientom s precitlivosťou na iné azoly po starostlivom zvážení.

##### *Neuropatia*

Pri výskyte neuropatie, ktorá sa môže prisudzovať Sporanoxu, sa má liečba prerušiť.

##### *Strata sluchu*

U pacientov liečených itraconazolom bola zaznamenaná dočasná alebo trvalá strata sluchu. Niekoľko z týchto hlásení obsahovalo súbežné použitie chinidínu, ktorý je kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 4.5 - *Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itraconazolom*). Strata sluchu obyčajne ustúpi, keď sa liečba ukončí, ale u niektorých pacientov môže pretrvávajúť.

### *Skrížená rezistencia*

Ak je pri systémovej kandidóze podozrenie na prítomnosť kmeňov druhu *Candida* rezistentných na flukonazol, nedá sa predpokladať, že sú tieto citlivé na itraconazol, a preto sa má ich citlivosť otestovať pred začiatkom liečby itraconazolom.

### *Zameniteľnosť*

Neodporúča sa zamieňanie Sporanox kapsúl a Sporanox perorálneho roztoku, pretože pri podaní rovnakej dávky lieku je expozícia lieku vyššia u perorálneho roztoku ako u kapsúl.

### *Účinky na pečeň*

V súvislosti s užívaním Sporanoxu 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 užívali iné hepatotoxické lieky. Niektorí pacienti nemali žiadne zvyčajné rizikové faktory ochorenia pečene. Niektoré z týchto prípadov boli pozorované počas prvého mesiaca liečby, časť z nich počas prvého týždňa. U pacientov liečených Sporanoxom sa má zväziť monitorovanie hepatálnych funkcií. Pacienti majú byť poučení, aby urýchlene oznámili svojmu lekárovi prejavy a príznaky podozrenia na hepatitídu ako sú: anorexia, nauzea, vomitus, únava, bolesti brucha alebo tmavý moč. U týchto pacientov sa odporúča okamžite ukončiť liečbu a vyšetriť hepatálne funkcie.

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itraconazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Potrebná je opatrnosť, ak sa tento liek podáva tejto skupine pacientov. Pri používaní itraconazolu sa odporúča starostlivo sledovať pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri rozhodovaní o začatí liečby inými liekmi metabolizovanými CYP3A4 sa odporúča vziať do úvahy predĺžený polčas eliminácie itraconazolu, ktorý bol pozorovaný v jednej klinickej štúdii s jednorazovou perorálnou dávkou itraconazol kapsúl u pacientov s cirhózou.

U pacientov so zvýšenými alebo abnormálnymi hladinami pečeňových enzýmov alebo s aktívnym ochorením pečene, alebo u tých, ktorí prekonali hepatotoxicitu s inými liekmi, sa liečba Sporanoxom dôrazne neodporúča, pokiaľ nejde o závažnú alebo život ohrozujúcu situáciu, kedy očakávaný prínos prevyšuje riziko. U pacientov s existujúcimi abnormalitami funkcie pečene, alebo u tých, ktorí prekonali hepatotoxicitu s inými liekmi, sa odporúča monitorovanie funkcie pečene (pozri časť 5.2).

### *Znížená acidita žalúdka*

Absorpcia itraconazolu zo SPORANOX kapsúl je narušená, ak je žalúdočná acidita znížená. Pacientom so zníženou aciditou žalúdka sa odporúča užívať SPORANOX kapsuly s kyselinotvorným nápojom (napr. nediétna cola). Týka sa to zníženej acidity žalúdka spôsobenej ochorením (napr. pacienti s achlorhydriou) alebo spôsobenej súbežne podávanými liekmi (napr. pacienti užívatelia liečivá, ktoré znižujú aciditu žalúdka). Má sa sledovať antifungálna aktivita a ak je potrebné, zvýšiť dávka itraconazolu (pozri časť 4.5 a 5.2).

### Pediatrická populácia

Klinické údaje o používaní Sporanox kapsúl u detí a dospievajúcich sú obmedzené. Použitie Sporanox kapsúl sa u týchto pacientov neodporúča, pokiaľ sa nezistí, že potenciálny prínos preváži nad potenciálnym rizikom.

### *Starší pacienti*

Klinické údaje o použití Sporanox kapsúl u starších pacientov sú obmedzené. Použitie Sporanoxu sa u týchto pacientov odporúča len vtedy, ak sa zistí, že potenciálny prínos liečby prevyšuje nad potenciálnymi rizikami. Všeobecne sa odporúča, aby sa u staršieho pacienta pri výbere dávky vzala do úvahy vyššia frekvencia zníženej pečeňovej, obličkovej alebo srdcovej funkcie a prebiehajúce ochorenia alebo iná farmakoterapia (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie obličiek*

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itraconazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Expozícia itraconazolu môže byť nižšia u niektorých pacientov s renálnou insuficienciou. Pri

podávaní tohto lieku v tejto populácii pacientov je potrebná opatrnosť a môže sa zväžiť úprava dávkovania.

#### *Imunodeficientní pacienti*

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

#### *Pacienti so systémovými mykózami bezprostredne ohrozujúcimi život*

Kvôli farmakokinetickým vlastnostiam lieku (pozri časť 5.2) sa neodporúča začať liečbu kapsulami Sporanoxu u pacientov s bezprostredne život ohrozujúcimi systémovými mykózami.

#### *Pacienti s AIDS*

U pacientov s AIDS liečených kvôli systémovým mykózam ako sú napr. sporotrichózy, blastomykózy, histoplazmózy alebo kryptokokózy (meningeálne alebo nemeningeálne) a u pacientov, ktorým hrozí riziko relapsu, je potrebné, aby ošetrojúci lekár posúdil nutnosť udržiavacej terapie.

#### *Cystická fibróza*

U pacientov s cystickou fibrózou sa pozorovali rozdiely v terapeutických hladinách itrakonazolu pri ustálenom dávkovaní perorálneho roztoku itrakonazolu 2,5 mg/kg dvakrát denne. Ustálené koncentrácie > 250 ng/ml boli dosiahnuté približne u 50 % osôb starších ako 16 rokov, ale u žiadneho pacienta mladšieho ako 16 rokov. Ak pacient neodpovedá na liečbu Sporanox kapsulami, treba zväžiť prechod na alternatívnu liečbu.

## **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. Uvedený zoznam príkladov interagujúcich liekov v nižšie uvedených tabuľkách nie je úplný a preto je potrebné vyhľadať informácie týkajúce metabolických dráh, mechanizmov interakcií, potenciálnych rizík, a špecifických opatrení, ktoré sa majú prijať v súvislosti so súbežným podávaním, 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 opatrnosťou“ 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“: Za žiadnych okolností sa liek nesmie podávať súbežne s itrakonazolom ani do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom.
- „Neodporúča sa“: Je potrebné sa vyhnúť používaniu lieku počas liečby a do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom, ak prínos neprevýši potenciálne zvýšené riziko vedľajších účinkov. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa klinické monitorovanie prejavov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov



súbežne podávaného lieku, a ak je potrebné, dávku znížiť alebo prerušiť liečbu. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie súbežne podávaného lieku.

- „Používať s opatnosťou“: Odporúča sa dôkladné monitorovanie, ak sa liek podáva súbežne s itraconazolom. Pri súbežnom podávaní sa odporúča, aby boli u pacientov starostlivo sledované prejavy alebo príznaky zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúceho lieku, a ak je potrebné, aby sa znížila dávka. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie súbežne podávaného lieku.

Interakcie uvedené v týchto tabuľkách boli charakterizované v štúdiách, ktoré sa vykonali s odporúčanými dávkami itraconazolu. Rozsah interakcie však môže závisieť od podanej dávky itraconazolu. Silnejšia interakcia sa môže vyskytnúť pri vyššej dávke alebo s kratším dávkovacím intervalom. Pri extrapolácii zistení s inými dávkovými scenármi alebo inými liekmi je nutná opatnosť.

Po ukončení liečby sa v závislosti od dávky a trvania liečby plazmatické koncentrácie itraconazolu znižujú v priebehu 7 až 14 dní na takmer nedetegovateľnú koncentráciu. U pacientov s cirhózou pečene alebo u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory CYP3A4, môže byť pokles plazmatických koncentrácií ešte pozvoľnejší. To je dôležité najmä pri začatí liečby liekmi, ktorých metabolizmus je ovplyvňovaný itraconazolom (pozri časť 5.2).

Liečivá, ktoré znižujú žalúdočnú aciditu (napr. liečivá neutralizujúce kyselinu ako napríklad hydroxid hlinitý, alebo supresory sekrécie kyseliny ako napríklad H<sub>2</sub>-antagonisty a inhibítory protónovej pumpy) zhoršujú absorpciu itraconazolu z kapsúl s obsahom itraconazolu. Odporúča sa, aby sa tieto liečivá používali s opatnosťou pri súčasnom podávaní kapsúl s obsahom itraconazolu:

Pri súčasnom podávaní liečiv znižujúcich žalúdočnú kyslosť sa odporúča podávať itraconazol s kyselinotvorným nápojom (napr. nediétna cola).

Odporúča sa, aby sa liečivá neutralizujúce kyselinu (napr. hydroxid hlinitý) podali najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití Sporanox kapsúl.

Po súčasnom podaní sa odporúča monitorovať antifungálnu aktivitu a ak je potrebné, zvýšiť dávku itraconazolu.

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)
<b>Antibiotiká na systémové použitie; antituberkulotiká a antileprotiká</b>		
izoniazid	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že izoniazid znižuje koncentrácie itraconazolu.	Neodporúča sa
rifampicín p.o. 600 mg jedenkrát denne	AUC itraconazolu ↓	Neodporúča sa
rifabutín p.o. 300 mg jedenkrát denne	C <sub>max</sub> itraconazolu ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Neodporúča sa
ciprofloxacín p.o. 500 mg dvakrát denne	C <sub>max</sub> itraconazolu ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Používať s opatnosťou
erytromycín 1 g	C <sub>max</sub> itraconazolu ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Používať s opatnosťou
klaritromycín p.o. 500 mg dvakrát denne	C <sub>max</sub> itraconazolu ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Používať s opatnosťou
<b>Antiepileptiká</b>		

karbamazepín, fenobarbital	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že tieto liečivá znižujú koncentrácie itrakonazolu.	Neodporúča sa
fenytoín p.o. 300 mg jedenkrát denne	C <sub>max</sub> itrakonazolu ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % C <sub>max</sub> hydroxyitakonazolu ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Neodporúča sa
<b>Antineoplastiká</b>		
idelalisib	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že idelalisib zvyšuje koncentrácie itrakonazolu.	Používať s opatnosťou
<b>Antivirotiká na systémové použitie</b>		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirom alebo bez neho)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, predpokladá sa, že tieto liečivá zvyšujú koncentrácie itrakonazolu.	Kontraindikované
efavirenz 600 mg	C <sub>max</sub> itrakonazolu ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; C <sub>max</sub> hydroxyitakonazolu ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Neodporúča sa
nevirapín p.o. 200 mg jedenkrát denne	C <sub>max</sub> itrakonazolu ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Neodporúča sa
kobicistat, darunavir (posilnený), elvitegravir (posilnený ritonavírom), fosamprenavir (posilnený ritonavírom), ritonavir, sakvinavir (posilnený ritonavírom)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, predpokladá sa, že tieto liečivá zvyšujú koncentrácie itrakonazolu.	Používať s opatnosťou
indinavir p.o. 800 mg trikrát denne	Koncentrácia itrakonazolu ↑	Používať s opatnosťou
<b>Blokátory kalciového kanála</b>		
diltiazem	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že diltiazem zvyšuje koncentrácie itrakonazolu.	Používať s opatnosťou
<b>Liečivá pri poruchách acidity</b>		
Antacidá (hliník, vápnik, horčík alebo hydrogenuhličitan sodný), H <sub>2</sub> -antagonisty (napr. cimetidín, ranitidín), Inhibítory protónovej pumpy (napr. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	C <sub>max</sub> itrakonazolu ↓, AUC ↓	Používať s opatnosťou
<b>Dýchacia sústava: Iné liečivá respiračného systému</b>		
lumakافتor/ivakaافتor p.o. 200/250 mg dvakrát denne	Koncentrácia itrakonazolu ↓	Neodporúča sa
<b>Rôzne</b>		
ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že ľubovník bodkovaný znižuje koncentráciu	Neodporúča sa

	itakonazolu.	
--	--------------	--

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

<b>Príklady liečiv (p.o. jednorazová dávka, pokiaľ nie je uvedené inak) v rámci skupiny</b>	<b>Predpokladaný/potenciálny účinok na hladiny liečiv(↑ = zvýšenie; ↔ = bezo zmeny; ↓ = zníženie)</b>	<b>Klinický komentár (ďalšie informácie sú uvedené vyššie, ako aj v častiach 4.3 a 4.4)</b>
<b>Analgetiká; anestetiká</b>		
námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
eletriptan, fentanyl	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
alfentanil, buprenorfín (i.v. a sublingválne), kanabinoidy, metadón, sufentanil	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol 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
<b>Antibiotiká na systémové použitie; antituberkulotiká a antileprotiká; antimykotiká na systémové použitie</b>		
isavukonazol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie isavukonazolu.	Kontraindikované
bedachilín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie bedachilínu.	Neodporúča sa
rifabutín p.o. 300 mg jedenkrát denne	Koncentrácia rifabutínu ↑ (neznámy rozsah)	Neodporúča sa
klaritromycín p.o. 500 mg dvakrát denne	Koncentrácia klaritromycínu ↑	Používať s opatnosťou
delamanid	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie delaminidu.	Používať s opatnosťou
<b>Antiepileptiká</b>		
karbamazepín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie karbamazepínu.	Neodporúča sa
<b>Protizápalové a protireumatické lieky</b>		
meloxicam 15 mg	meloxicam $C_{max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Používať s opatnosťou
<b>Antihelmintiká; antiprotozoiká</b>		
halofantrín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie halofantrínu.	Kontraindikované
arteméter-lumefantrín, prazichantel	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
chinín 300 mg	$C_{max}$ chinínu ↔, AUC ↑ 96 %	Používať s opatnosťou

<b>Antihistaminiká na systémové použitie</b>		
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
<b>Antineoplastiká</b>		
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, trabektedín, trastuzumab emtansín, vinka alkaloidy (napr. vinflunín, vinorelbín)	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, ale pozorovala sa vysoká variabilita výsledkov. Očakáva sa, že AUC regorafenibu sa zníži (podľa odhadu aktívnej zložky).	Neodporúča sa
kobimetinib 10 mg	$C_{max}$ kobimetinibu ↑ 3,2-krát, AUC ↑ 6,7-krát	Neodporúča sa
entrektinib	$C_{max}$ entrektinibu ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-krát	Neodporúča sa
olaparib 100 mg	$C_{max}$ olaparibu ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-krát	Neodporúča sa
talazoparib	$C_{max}$ 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 itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liekov.	Používať s opatnosťou
busulfán 1 mg/kg každých 6 hodín	$C_{max}$ busulfánu ↑, AUC ↑	Používať s opatnosťou

gefitinib 250 mg	$C_{max}$ gefitinibu 250 mg ↑, AUC ↑ 78 %	Používať s opatnosťou
pemigatinib	$C_{max}$ pemigatinibu ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Používať s opatnosťou
<b>Antitrombotiká</b>		
dabigatrán, tikagrelor	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
apixabán, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
cilostazol, kumaríny (napr. warfarín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
<b>Antivirotiká na systémové použitie</b>		
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (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 itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
kobicistat, elvitegravir (posilnený ritonavírom), glecaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sakvinavir	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
indinavir p.o. 800 mg trikrát denne	$C_{max}$ indinaviru ↔, AUC ↑	Používať s opatnosťou
<b>Kardiovaskulárny systém (liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém; antihypertenzíva; betablokátoary; blokátory kalciového kanála; kardiaká; diuretiká)</b>		
bepriidil, disopyramid, dofetilid, dronedarón, eplerenón, finerenón, ivabradín, lerkanidipín, nisoldipín, ranolazín sildenafil (pľúcna hypertenzia)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol 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 itrakonazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Neodporúča sa
bosentan, diltiazem, guanfacín, iné dihydropyridíny (napr. amlodipín, isradipín, nefidipín, nimodipín), verapamil	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itrakonazol 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
<b>Kortikosteroidy na systémové použitie; liečivá na obštrukčné choroby dýchacích ciest</b>		
ciklezonid, salmeterol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol 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 dvakrát 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 itraconazol zvyšuje koncentrácie nazálne podaného flutikazónu.	Používať s opatnosťou
<b>Antidiabetiká</b>		
repaglinid 0,25 mg	$C_{max}$ repaglinidu ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Používať s opatnosťou
saxagliptín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie saxagliptínu.	Používať s opatnosťou
<b>Liečivá gastrointestinálneho traktu, ako sú antidiaroidiká, črevné antiflogistiká a antiinfektíva; antiemetiká a liečivá proti nevoľnosti; liečivá na zápchu; liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy</b>		
cisaprid, naloxegol	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol 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 itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liekov.	Používať s opatnosťou
<b>Imunosupresíva</b>		
voklosporín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie voklosporínu.	Kontraindikované
sirolimus (rapamycín)	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie sirolimu.	Neodporúča sa
cyklosporín, takrolimus	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liekov.	Používať s opatnosťou
takrolimus i.v. 0,03 mg/kg jedenkrát denne	Koncentrácia takrolimu i.v. ↑	Používať s opatnosťou
<b>Hypolipidemiká</b>		

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
<b>Psychoanaleptiká; psycholeptiká (napr. antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká)</b>		
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
bupirón 10 mg	$C_{max}$ bupirónu ↑ 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 itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
<b>Dýchacia sústava: Iné liečivá respiračného systému</b>		
lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg dvakrát 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 itraconazol zvyšuje koncentrácie ivakaftoru.	Používať s opatnosťou
<b>Pohlavné hormóny a modulatory genitálneho systému; iné gynekologiká</b>		
kabergolín, dienogest, ulipristal	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Používať s opatnosťou
<b>Urologiká</b>		
avanafil, dapoxetín, darifenacín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol zvyšuje koncentrácie týchto liečiv.	Kontraindikované
fezoterodín	Aj keď sa to priamo neskúmalo, je pravdepodobné, že itraconazol 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 opatrnosťou
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 opatrnosťou
<b>Rôzne liečivá a iné látky</b>		
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 inhibitor 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 opatrnosťou
------------	---	------------------------

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Sporanox sa nesmie užívať počas gravidity okrem život ohrozujúcich situácií, keď potenciálny prínos pre matku preváži možné riziko poškodenia plodu (pozri časť 4.3).

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

Informácie o užívaní Sporanoxu počas gravidity sú obmedzené.

V priebehu postmarketingového pozorovania boli hlásené prípady kongenitálnych abnormalít. Tieto prípady zahŕňali skeletálne, urogenitálne, kardiovaskulárne a oftalmologické malformácie rovnako ako aj chromozomálne a mnohopočetné malformácie. Kauzálny vzťah so Sporanoxom nebol preukázaný.

Epidemiologické údaje o použití Sporanoxu 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. Na potkaních modeloch sa dokázalo, že itrakonazol prechádza placentou.

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú kapsuly Sporanoxu, majú používať antikoncepčné prostriedky. S účinnými antikoncepčnými opatreniami je nutné pokračovať až do nasledujúcej menštruácie po ukončení liečby Sporanoxom.

##### Dojčenie

Veľmi malé množstvo itrakonazolu sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa má očakávaný prínos liečby Sporanox kapsulami zväziť voči potenciálnemu riziku počas dojčenia. V prípade pochybností pacientka nemá dojčiť.

##### Fertilita

Pozri Predklinické údaje o bezpečnosti týkajúce sa informácií o plodnosti zvierat relevantné pre itrakonazol.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že sa niekedy môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako závrat, porucha zraku a strata sluchu (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek v liečbe Sporanox kapsulami identifikované v klinických štúdiách a/alebo zo spontánnych hlásení boli bolesť hlavy, bolesť brucha a nauzea. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek boli závažné alergické reakcie, zlyhanie srdca/kongestívne zlyhanie srdca/plúcny edém, pankreatitída, závažná hepatotoxicita (vrátane niekoľkých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene) a závažné kožné reakcie. Frekvencie a ďalšie pozorované nežiaduce reakcie na liek nájdete v časti *Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkách*. Pre doplňujúce informácie o ďalších závažných účinkoch pozrite časť 4.4.

##### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkách

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke nižšie boli získané v otvorených a dvojito zaslepených klinických štúdiách so Sporanox kapsulami, v ktorých bolo 8499 pacientov liečených na dermatomykózy alebo onychomykózy, alebo zo spontánnych hlásení.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie na liek podľa triedy orgánových systémov. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa výskytu, použitím nasledujúceho pravidla:

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 reakcie na liek</b>	
<b>Infekcie a nákazy</b>	
<i>Menej časté</i>	sinusitída, infekcia horného dýchacieho traktu, rinitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
<i>Zriedkavé</i>	leukopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
<i>Menej časté</i>	hypersenzitivita*
<i>Zriedkavé</i>	sérová choroba, angioneurotický edém, anafylaktická reakcia
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
<i>Neznáme</i>	pseudoaldosteronizmus
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
<i>Zriedkavé</i>	hypertriglyceridémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Časté</i>	bolesť hlavy
<i>Zriedkavé</i>	tremor, parestézia, hypestézia, dysgeúzia
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Zriedkavé</i>	porucha zraku (vrátane diplopie a zahmleného videnia)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
<i>Zriedkavé</i>	dočasná alebo trvalá strata sluchu*, tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
<i>Zriedkavé</i>	kongestívne zlyhanie srdca*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
<i>Zriedkavé</i>	dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
<i>Časté</i>	bolesť brucha, nauzea
<i>Menej časté</i>	hnačka, vracanie, zápcha, dyspepsia, flatulencia
<i>Zriedkavé</i>	pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
<i>Menej časté</i>	abnormálna funkcia pečene
<i>Zriedkavé</i>	závažná hepatotoxicita (vrátane niekoľkých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene)*, hyperbilirubinémia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Menej časté</i>	urtikária, vyrážka, pruritus
<i>Zriedkavé</i>	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózná 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>	erektilná dysfunkcia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
<i>Zriedkavé</i>	edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
<i>Zriedkavé</i>	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

\* pozri časť 4.4.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nasleduje zoznam nežiaducich reakcií súvisiacich s itrakonazolom, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách so Sporanoxom perorálnym roztokom a/alebo Sporanoxom i.v., s výnimkou nežiaducej reakcie „zápal miesta podania injekcie“, ktorý je špecifický pre injekčnú cestu podania.

**Poruchy krvi a lymfatického systému:** granulocytopénia, trombocytopénia

**Poruchy imunitného systému:** anafylaktoidná reakcia

**Poruchy metabolizmu a výživy:** hyperglykémia, hyperkalémia, hypokalémia, hypomagnezémia

**Psychické poruchy:** stav zmätenosti

**Poruchy nervového systému:** periférna neuropatia\*, závrat, somnolencia

**Poruchy srdca a srdcovej činnosti:** zlyhanie srdca, zlyhanie ľavej komory srdca, tachykardia

**Poruchy ciev:** hypertenzia, hypotenzia

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:** pľúcny edém, dysfónia, kašeľ

**Poruchy gastrointestinálneho traktu:** porucha gastrointestinálneho traktu

**Poruchy pečene a žľových ciest:** zlyhanie pečene, hepatitída, žltáčka

**Poruchy kože a podkožného tkaniva:** erytematózna vyrážka, potenie

**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, opuch tváre, bolesť na hrudníku, horúčka, bolesť, únava, triaška

**Laboratórne a funkčné vyšetrenia:** zvýšená hladina alanínaminotransferázy, 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 Sporanoxu kapsúl bola hodnotená u 165 detí a dospelých 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 mala otvorenú fázu, po ktorej nasledovala dvojito zaslepená fáza). Títo pacienti užili najmenej jednu dávku kapsúl Sporanoxu na liečbu plesňových infekcií a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základe zlúčených údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli u detských pacientov často hlásené nežiaduce účinky: 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 žihľavka (1,2 %). Povaha nežiaducich účinkov u detí a dospelých je vo všeobecnosti podobná ako u dospelých, ale detí a dospelých je vyšší výskyt.

### 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**

### Prejavy a príznaky

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s predávkovaním v súlade s tými, ktoré boli hlásené s použitím itrakonazolu (pozri časť 4.8).

### Liečba

V prípade predávkovania sa majú vykonať podporné opatrenia. Itrakonazol nemožno odstrániť hemodialýzou. Špecifické antidotum nie je k dispozícii.

Odporúča sa kontaktovať národné toxikologické informačné centrum za účelom získania aktuálnych odporúčaní pre liečbu predávkovania.

## 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, triazolové a tetrazolové deriváty  
ATC kód: J02AC02

#### Mechanizmus účinku

*In vitro* štúdie preukázali, že itrakonazol zasahuje do syntézy ergosterolu v bunkách húb. Ergosterol je životne dôležitou súčasťou bunkovej membrány v hubách. Výsledkom narušenia jeho syntézy je antifungálny účinok.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Mikrobiológia*

Itrakonazol, triazolový derivát, vykazuje široké spektrum účinnosti.

#### Hraničné hodnoty

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

<i>Candida a Aspergillus spp.</i>	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> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> <sup>1,2</sup>	1	1

V súčasnosti nie sú dostatočné dôkazy na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre *Candida glabrata*<sup>3</sup>, *C. krusei*<sup>3</sup>, *C. guilliermondii*<sup>3</sup>, *Cryptococcus neoformans* a druhovo nešpecifických hraničných hodnôt pre rod *Candida*.

V súčasnosti nie sú dostatočné dôkazy na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre *Aspergillus niger*<sup>4,5</sup> a druhovo nešpecifických hraničných hodnôt pre *Aspergillus spp*<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Odporúča sa sledovanie minimálnych koncentrácií azolu u pacientov, ktorí sa liečia na mykotickú infekciu.

<sup>2</sup> Oblasť technickej neistoty (ATU) je 2. Hlásenie ako R s nasledujúcou poznámkou: „V niektorých klinických situáciách (neinvazívne formy infekcií) sa môže itrakonazol použiť za predpokladu, že sa zabezpečí dostatočná expozícia.“

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

<sup>4</sup> Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti o jeden stupeň dvojnásobného riedenia vyššie ako pre *A. fumigatus*.

<sup>5</sup> Hodnoty MIC pre izoláty *A. niger* a *A. versicolor* sú vo všeobecnosti vyššie ako hodnoty pre *A. fumigatus*. Nie je známe, či sa to premieta do horšej klinickej odpovede.

Interpretačné hraničné hodnoty pre itraconazol neboli stanovené pre druhy *Candida* a pre vláknité huby prostredníctvom metód CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 2. vydanie, 2020.

*In vitro* štúdie dokazujú, že itraconazol inhibuje rast širokého spektra plesní patogénnych pre človeka v koncentráciách pohybujúcich sa zvyčajne  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Patria k nim:

*Candida* spp. (vrátane *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* a *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., vrátane *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (predtým *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* a *Trichosporon* spp. Itraconazol tiež preukázal aktivitu *in vitro* proti *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. a rôznym ďalším kvasinkám a plesniam.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* a *Candida guilliermondii* sú všeobecne najmenej citlivé druhy *Candida*, vrátane niektorých izolátov, ktoré vykazujú *in vitro* jednoznačnú rezistenciu k itraconazolu.

Hlavné druhy plesní, ktoré nie sú inhibované itraconazolom sú *Zygomycetes* (napr. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., a *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. a *Scopulariopsis* spp.

Zdá sa, že rezistencia na azoly sa vyvíja pomaly a je často dôsledkom niekoľkých genetických mutácií. Mechanizmy, ktoré boli popísané, sú nadmerná expresia génu ERG11, ktorý kóduje cieľový enzým 14 $\alpha$ -demetylázu, bodová mutácia génu ERG11, čo vedie k zníženej cieľovej afinite a/alebo prenášač nadmernej expresie liečiva, následkom čoho je zvýšený eflux. Skrížená rezistencia bola medzi členmi azolovej triedy liečiv pozorovaná pri druhoch *Candida* spp., aj keď rezistencia voči jednému liečivu zo skupiny ešte neznamena rezistenciu voči ostatným azolom. Boli hlásené kmene *Aspergillus fumigatus*, rezistentné na itraconazol.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah pre itraconazol a všeobecne pre triazoly nie je celkom objasnený.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Všeobecné farmakokinetické údaje*

Maximálne plazmatické hladiny itraconazolu sú dosiahnuté o 2-5 hodín po perorálnom podaní. V dôsledku nelinerálnej farmakokinetiky sa po opakovanom podaní itraconazol kumuluje v plazme. Rovnovážny stav je všeobecne dosiahnutý za 15 dní s hodnotami  $C_{\text{max}}$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ , 1,1  $\mu\text{g/ml}$  a 2,0  $\mu\text{g/ml}$  po perorálnom podaní 100 mg 1-krát denne, 200 mg 1-krát denne a 200 mg 2-krát denne. Terminálny polčas itraconazolu sa obvykle pohybuje od 16 do 28 hodín po jednej dávke a zvyšuje sa na 34 až 42 hodín po opakovanom podaní. Po ukončení liečby klesnú plazmatické koncentrácie až na nezistiteľné koncentrácie počas 7 až 14 dní, v závislosti od dávky a trvania liečby. Celkový priemerný plazmatický klírens itraconazolu je po intravenóznom podaní 278 ml/min. Klírens itraconazolu klesá pri vysokých dávkach vďaka saturačnému mechanizmu pečeneového metabolizmu.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní je itraconazol rýchlo absorbovaný. Maximálne koncentrácie nezmeneného liečiva v plazme sa dosahujú za 2-5 hodín po perorálnom podaní kapsúl. Pozorovaná absolútna perorálna biologická dostupnosť itraconazolu je približne 55 %. Biologická dostupnosť perorálneho itraconazolu je maximálna pri užití kapsúl ihneď po hlavnom jedle.

Absorpcia itraconazolu z kapsúl je zmenšená u pacientov so zníženou žalúdočnou aciditou, napr. u pacientov užívajúcich lieky známe ako supresory sekrécie žalúdočnej kyseliny (napr. H<sub>2</sub>-antagonisty, inhibítory protónovej pumpy) alebo u pacientov s achlórhydriou spôsobenou niektorými chorobami (pozri časť 4.4 a 4.5). Absorpcia itraconazolu nalačno sa u týchto pacientov zvyšuje, keď sa Sporanox kapsuly podávajú s kyselinotvorným nápojom (napríklad nediétna cola). Keď sa Sporanox kapsuly podávali nalačno ako jednorazová 200 mg dávka s nediétnou colou po predliečení ranitidínom, H<sub>2</sub>-antagonistom, absorpcia itraconazolu bola porovnateľná ako pri podávaní Sporanox kapsúl samostatne (pozri časť 4.5).

Pri podaní rovnakej dávky lieku je expozícia itraconazolu nižšia u kapsúl v porovnaní s perorálnym roztokom (pozri časť 4.4).

#### Distribúcia

Väčšina itraconazolu prítomného v plazme je viazaná na plazmatické proteíny (99,8 %), predovšetkým na albumín (99,6 % pre hydroxylované deriváty). Itraconazol vykazuje taktiež značnú afinitu k lipidom. Len 0,2 % itraconazolu prítomného v plazme sa vyskytuje vo voľnej forme. Itraconazol je distribuovaný do rozsiahleho kompartmentu (> 700 l) a extenzívne sa distribuuje do tkanív: koncentrácie v pľúcach, obličkách, pečeni, kostiach, žalúdku, slezine a v svaloch sa našli 2-3-krát vyššie ako zodpovedajúce plazmatické koncentrácie, a vychytávanie v keratínových tkanivách, obzvlášť v koži, je až 4-krát vyššie. Koncentrácie v mozgovomiechovom moku sú oveľa nižšie ako v plazme, ale bola preukázaná účinnosť proti infekciám prítomným v mozgovomiechovom moku.

#### Biotransformácia

Itraconazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni na veľké množstvo metabolitov. *In vitro* štúdie preukázali, že CYP3A4 je hlavným enzýmom, ktorý je zodpovedný za metabolizmus itraconazolu. Hlavným metabolitom je hydroxy-itraconazol, ktorý má *in vitro* antifungálnu aktivitu porovnateľnú s itraconazolom; plazmatické koncentrácie tohto metabolitu sú približne dvojnásobné ako u itraconazolu.

#### Eliminácia

Itraconazol sa vylučuje hlavne vo forme neúčinných metabolitov močom (35 %) a stolicou (54 %) v priebehu 1 týždňa po podaní dávky perorálneho roztoku.

Renálna exkrécia itraconazolu a aktívneho metabolitu hydroxy-itraconazolu predstavuje menej ako 1 % intravenózne dávky. Na základe perorálnej rádioaktívne značenej dávky sa exkrécia nezmeneného liečiva stolicou pohybuje v rozmedzí od 3-18 % dávky.

Redistribúcia itraconazolu z keratínových tkanív sa zdá byť zanedbateľná, eliminácia itraconazolu 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 nechtovom keratíne – kde môže byť itraconazol zistiteľný už 1 týždeň po začatí liečby – pretrvávajú najmenej 6 mesiacov po ukončení 3-mesačnej liečby.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie pečene

Itraconazol sa prevažne metabolizuje v pečeni. Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 6 zdravých pacientov a u 12 pacientov s cirhózou, ktorým bola podaná jednorazová 100 mg dávka intrakonazolu kapsúl. V porovnaní so zdravými pacientmi bolo u pacientov s cirhózou zaznamenané štatisticky významné zníženie strednej hodnoty C<sub>max</sub> (47 %) a dvojnásobný nárast polčasu eliminácie (37 ± 17 hodín vs. 16 ± 5 hodín) itraconazolu. Celková expozícia itraconazolu založená na AUC bola však u pacientov s cirhózou podobná ako u zdravých pacientov. Nie sú k dispozícii údaje o dlhodobom užívaní itraconazolu u pacientov s cirhózou (pozri časť 4.2 a 4.4).

##### Porucha funkcie obličiek

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itraconazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetická štúdia s použitím jednorazovej 200 mg dávky itraconazolu (štyri 50 mg

kapsuly) bola vykonaná na troch skupinách pacientov s poruchou funkcie obličiek (urémia: n=7; hemodialýza: n=7 a kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza: n=5). U uremických pacientov s priemerným klírensom kreatinínu 13 ml/min. x 1,73 m<sup>2</sup>, 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<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, a AUC<sub>0-8h</sub>). Časové profily plazmatických koncentrácií ukázali široké interindividuálne rozdiely vo všetkých troch skupinách.

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky boli stredné hodnoty terminálneho polčasu rozpadu itrakonazolu u pacientov s miernou (v tejto štúdií definovaná ako CrCl 50-79 ml/min), stredne závažnou (v tejto štúdií definovaná ako CrCl 20-49 ml/min) a závažnou poruchou funkcie obličiek (v tejto štúdií definovaná ako CrCl < 20 ml/min) podobné ako u zdravých jedincov (rozsah stredných hodnôt 42 až 49 hodín vs. 48 hodín u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u zdravých jedincov, v tomto poradí). Celková expozícia itrakonazolu, na základe AUC, poklesla u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek približne o 30 % resp. 40 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Nie sú k dispozícii údaje o dlhodobom užívaní itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dialýza nemá žiadny vplyv na polčas rozpadu alebo klírens itrakonazolu alebo hydroxy-itakonazolu. (pozri tiež časť 4.2 a 4.4).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje o použití itrakonazolu u detí a dospievajúcich. Farmakokinetické štúdie s itrakonazol kapsulami, perorálnym roztokom a intravenóznou liekovou formou sa uskutočnili u detí a adolescentov vo veku od 5 mesiacov do 17 rokov. Jednotlivé dávky vo forme kapsúl a perorálneho roztoku v rozmedzí od 1,5 do 12,5 mg/kg/deň boli podávané raz alebo 2-krát denne. Intravenózna lieková forma bola podávaná buď ako 2,5 mg/kg jednorazová infúzia alebo 2,5 mg/kg infúzia raz alebo 2-krát denne. Pri rovnakej dennej dávke, dávkovanie 2-krát denne v porovnaní s jednorazovou dennou dávkou znamenalo maximálne a minimálne koncentrácie porovnateľné s jednorazovou dennou dávkou pre dospelého pacienta. Na AUC itrakonazolu a celkovom telesnom klírense nebola pozorovaná žiadna významná závislosť od veku, zaznamenala sa však mierna súvislosť medzi vekom a distribučným objemom itrakonazolu, C<sub>max</sub> a mierou terminálnej eliminácie. Zjavný klírens itrakonazolu a distribučný objem sa javil ako súvisiaci s hmotnosťou.

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

#### Itrakonazol

Itrakonazol bol testovaný štandardným súborom predklinických štúdií o bezpečnosti.

Štúdie sub(chronickej) toxicity po perorálnom podaní na potkanoch a psoch boli zamerané na niektoré cieľové orgány alebo tkanivá: kôra nadobličiek, pečeň a mononukleárny fagocytový systém ako aj na poruchy lipidového metabolizmu prejavujúce sa prítomnosťou xantómových buniek v rôznych orgánoch.

Itrakonazol nie je primárnym karcinogénom pre potkany do 13 mg/kg/deň (samci) a 52 mg/kg/deň (samice), alebo pre myši do 80 mg/kg/deň (1-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD, Maximum Recommended Human Dose) na základe mg/m<sup>2</sup>/deň).

Neklinické údaje o itrakonazole neodhalili žiadne náznaky génovej toxicity, primárnej karcinogenity alebo zhoršenia fertility. Pri vysokých dávkach 40 a 80 mg/kg/deň pri potkanoch (1- a 2-násobok MRHD na základe mg/m<sup>2</sup>/deň) sa pozorovali účinky na kôru nadobličiek, pečeň a mononukleárny fagocytový systém; zdá sa však, že majú malý význam pre navrhované klinické použitie. Po chronickom podávaní itrakonazolu bola pri mladých psoch pozorovaná celková nižšia hustota minerálov v kostiach (do 20 mg/kg/deň (2-násobok MRHD na základe mg/m<sup>2</sup>/deň) nebola pozorovaná žiadna toxicita) a pri potkanoch bola pozorovaná znížená aktivita kostných platničiek, zúženie zóna compacta dlhých kostí a zvýšená krehkosť kostí.

### Karcinogenita a mutagenita

Itrakonazol nie je primárnym karcinogénom u potkanov a myší. U samcov potkanov však bola vyššia incidencia sarkómu mäkkých tkanív, čo sa pripisuje zvýšeniu nenádorových, chronických zápalových reakcií spojivového tkaniva v dôsledku zvýšených hladín cholesterolu a cholesterolózy spojivového tkaniva.

Nie sú žiadne indikácie mutagénneho potenciálu itrakonazolu.

### Reprodukčná toxikológia

Zistilo sa, že itrakonazol spôsobuje zvýšenie materskej toxicity, embryotoxicity a teratogenity pri potkanoch v dávkach od 40 mg/kg/deň (1-násobok MRHD na základe mg/m<sup>2</sup>/deň) a pri myšiach v dávkach od 80 mg/kg/deň (1-násobok MRHD na základe mg/m<sup>2</sup>/deň), v závislosti od dávky. Pri potkanoch teratogenita pozostávala z vážnych porúch kostry, pri myšiach pozostávala z encefalokély a makroglosie. Pri králikoch sa do dávky 80 mg/kg/deň (4-násobok MRHD na základe mg/m<sup>2</sup>/deň) nezistili žiadne teratogénne účinky.

### Fertilita

Neexistuje žiadny dôkaz o primárnom vplyve na plodnosť počas liečby itrakonazolom.

## **6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrogranulovaná sacharóza  
hydroxypropylmetylcelulóza  
makrogol  
indigokarmín E132  
oxid titaničitý E171  
želatína  
sodná soľ erytrozínu E127

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote 15 - 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Vnútorňý obal tvorí PVC/LDPE/PVDC – Alu blister. Vonkajší obal tvorí papierová škatuľa.  
Sporanox sa dodáva vo forme ružovo-modrých tvrdých kapsúl.  
Jedno balenie obsahuje 4, 15 alebo 28 tvrdých kapsúl.

## **7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Johnson & Johnson, s. r. o.  
Karadžičova 12, 821 08 Bratislava  
Slovenská republika



## **8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

26/0194/90-C/S

## **9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. júna 1990

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. mája 2007

## **10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2024