

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Conisor 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje itraconazolium 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 224,31 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrde želatinové tobolky (velikost 0), neprůhledné zelené víčko a tělo, obsahující žluto-béžové kulaté mikrogranule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Vulvovaginální kandidóza,
- Orofaryngeální kandidóza,
- Dermatofytózy způsobené organismy citlivými na itraconazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), např. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum,
- Pityriasis versicolor,
- Onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami,
- Léčba histoplazmózy

- Itraconazol v tobolkách je indikován u následujících stavů systémových mykotických infekcí, kdy obvyklá terapie první volby není vhodná či není účinná, z důvodu skryté patogenity, nízké citlivosti k patogenu nebo toxicity přípravku.
- Léčba kryptokokózy (včetně kryptokokové meningitidy). U imunokomprimovaných pacientů, kteří trpí kryptokokózou a u všech pacientů s kryptokokózou centrálního nervového systému.,

- Léčba aspergilózy a kandidózy.
- Udržovací terapie u pacientů s AIDS, aby se zabránilo relapsu mykotické infekce.

Itraconazol v tobolkách je také indikován k prevenci mykotických infekcí u dlouhotrvající neutropenie tam, kde standardní terapie není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací schéma u dospělých pacientů u jednotlivých indikací je následující:

INDIKACE	DÁVKA	TRVÁNÍ LÉČBY	POZNÁMKA
Vulvovaginální kandidóza:	200 mg dvakrát denně	1 den	
: Pityriasis versicolor	200 mg jednou	7 dní	
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg jednou denně nebo	15 dnů nebo	
	200 mg jednou denně	7 dnů	
Tinea pedis, tinea manuum	100 mg jednou denně	30 dnů	
Orofaryngeální kandidóza	100 mg jednou denně	15 dnů	zvýšená dávka 200 mg denně po dobu 15 dnů u pacientů s AIDS nebo neutropenických pacientů z důvodu zhoršené absorpce u těchto skupin
Onychomykóza (nehty na nohou, včetně nehtů na rukou nebo bez nich)	200 mg jednou denně	3 měsíce	

U kožních, vulvovaginálních a orofaryngeálních infekcí je optimálních klinických a mykologických účinků dosaženo 1-4 týdny po skončení léčby, u infekcí nehtů po 6-9 měsících po skončení léčby, jelikož je eliminace itraconazolu z kůže, nehtů a sliznic pomalejší než z plazmy.

Délka léčby systémových plísňových infekcí by se měla řídit podle mykologické a klinické odezvy na léčbu:

INDIKACE	DÁVKA ¹	PRŮMĚRNÁ DOBA TRVÁNÍ	POZNÁMKA
Aspergilóza	200 mg jednou denně	2-5 měsíců	Zvýšení dávky na 200 mg dvakrát denně v případě rozsáhlé nebo diseminované infekce
Kandidóza	100 až 200 mg jednou denně	3 týdny -7 měsíců	
Nemeningeální kryptokokóza	200 mg jednou denně	10 týdnů	
Kryptokoková meningitida	200 mg dvakrát denně	2 měsíce – 6 měsíců	viz bod 4.4
Histoplazmóza	200 mg jednou denně 200 mg dvakrát denně	8 měsíců	
Udržovací léčba u AIDS	200 mg jednou denně		Viz poznámka o zhoršené absorpci pod tabulkou
Profylaxe u neutropenie	200 mg jednou denně		Viz poznámka o zhoršené absorpci pod tabulkou

¹Doba léčby je třeba upravit podle klinické odpovědi. Zhoršená absorpce u pacientů s AIDS a neutropenických pacientů může vést k nízkým hladinám itraconazolu v krvi a nedostatečné účinnosti. V takových případech je indikováno sledování hladiny v krvi a úprava dávky na 200 mg dvakrát denně, bude-li to nezbytné.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce gastrointestinální motility

Při léčbě pacientů se závažnými mykotickými infekcemi nebo při profylaxi mykotických infekcí u pacientů se zhoršenou gastrointestinální motilitou mají být pacienti pečlivě sledováni a pokud je to možné, má se zvážit monitorování léků.

Pediatrická populace

Klinické údaje popisující pediatrické použití itrakonazolu v tobolkách jsou omezené. Podávání tobolek itrakonazolu u pediatrických pacientů se nedoporučuje, pokud není jasně určeno, že případný přínos převažuje nad potenciálními riziky. (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Klinické údaje popisující použití itrakonazolu u starších pacientů jsou omezené. Doporučuje se u starších osob pouze v případě, pokud potenciální přínos léčby převyšuje možná rizika. Obecně je doporučeno, aby při stanovení dávkování u starších osob byla vzata v úvahu vyšší frekvence snížených jaterních, ledvinových nebo srdečních funkcí a souběžných onemocnění nebo terapií jinými přípravky (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

O použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Při podávání tohoto léčiva u této populace pacientů je zapotřebí postupovat opatrně (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

O použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poškozením funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s poruchou funkce ledvin může být expozice itrakonazolu nižší. Při podávání tohoto léčiva u této populace pacientů je zapotřebí postupovat opatrně a je třeba zvážit úpravu dávky.

Způsob podání

Tobolky itrakonazolu jsou určeny k perorálnímu podání,
bezprostředně po jídle k zajištění maximální absorpce.

Tobolky se musí polykat celé s malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Společné podávání se substráty CYP3A4 s tobolkami itrakonazolu je kontraindikováno. Zvýšené plazmatické koncentrace těchto přípravků, vyvolané současným podáním s itrakonazolem, mohou zvýšit nebo prodloužit terapeutické a nežádoucí účinky a vyvolat potenciální život ohrožující situace. Například zvýšené koncentrace některých těchto substrátů v plazmě mohou vést k prodloužení QT intervalu, ventrikulárním tachykardiím včetně výskytu torsade de pointes, potenciálně fatální arytmie. Specifické případy jsou uvedeny v bodu 4.5.
- Tobolky itrakonazolu nemají být podávány pacientům s prokázanou ventrikulární dysfunkcí, jako je kongestivní srdeční selhání (CHF) nebo CHF v anamnéze, s výjimkou léčby život ohrožujících nebo jiných závažných infekcí (Viz bod 4.4).
- Tobolky itrakonazolu se nesmí užívat v těhotenství (s výjimkou život ohrožujících případů). Viz bod 4.6.

- Ženy ve fertilním věku, které užívají itraconazol, mají používat antikoncepční opatření. Používání účinné antikoncepce má pokračovat až do menstruační periody následující po ukončení léčby itraconazolem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita

Nejsou k dispozici žádné informace o zkřížené hypersenzitivitě mezi itraconazolem a jinými azolovými antimykotiky. Při předepisování tobolek itraconazolu pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly je nutné postupovat opatrně.

Účinky na srdce

Ve studii u zdravých dobrovolníků bylo po intravenózním podávání itraconazolu pozorován přechodný asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory srdeční. Ejekční frakce se normalizovala do další infuze. Klinická relevance těchto nálezů pro perorální lékové formy není známa.

Bylo prokázáno, že itraconazol má negativní inotropní účinek a v souvislosti s podáváním itraconazolu byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Srdeční selhání bylo častěji hlášeno při spontánních hlášeních při celkové denní dávce 400 mg než při nižších celkových denních dávkách, což naznačuje, že riziko srdečního selhání se zvyšuje s celkovou denní dávkou itraconazolu.

Itraconazol nemá být používán u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo s anamnézou městnavého srdečního selhání, pokud přínos léčby zřetelně nepřeváží nad rizikem. Při tomto individuálním posuzování poměru prospěchu a rizika je třeba brát v úvahu faktory, jako je závažnost indikace, režim dávkování (např. celková denní dávka) a individuální rizikové faktory pro městnavé srdeční selhání. Mezi tyto rizikové faktory patří srdeční onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční a chlopenní vady, závažné plicní onemocnění, jako je chronická obstrukční plicní nemoc a selhání ledvin a další edematózní poruchy. Tito pacienti mají být informováni o příznacích a symptomech městnavého srdečního selhání, mají být léčeni s opatrností a mají být sledováni na přítomnost příznaků a symptomů městnavého srdečního selhání v průběhu léčby. Pokud se takové příznaky a symptomy projeví v průběhu léčby, je třeba itraconazol vysadit. Blokátory kalciového kanálu mohou mít negativní inotropní účinky, které mohou být aditivní k účinkům itraconazolu. Kromě toho může itraconazol inhibovat metabolismus blokátorů kalciového kanálu. Proto je třeba opatrnosti při současném podávání itraconazolu a blokátorů kalciového kanálu (viz bod 4.5) vzhledem ke zvýšenému riziku městnavého srdečního selhání.

Účinky na játra

Při užívání itraconazolu se vyskytly velmi vzácné případy závažné hepatotoxicity, včetně několika případů fatálního akutního selhání jater. K většině těchto případů došlo u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním, kteří byli léčeni pro systémové indikace, měli jiné závažné onemocnění a/nebo užívali jiná hepatotoxická léčiva. U některých pacientů neexistovaly žádné zjevné faktory pro jaterní onemocnění. Některé z těchto případů byly pozorovány v prvním měsíci léčby, některé z nich v prvním týdnu. U pacientů léčených itraconazolem je třeba zvážit monitorování jaterních funkcí. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě nahlásili svému lékaři symptomy a příznaky naznačující možnost hepatitidy, jako je anorexie, nauzea, zvracení, únava, abdominální bolest nebo tmavá moč. U těchto pacientů je třeba léčbu okamžitě ukončit a provést jaterní testy.

O použití perorálního itraconazolu u pacientů se zhoršenou funkcí jater jsou k dispozici pouze omezené údaje. Tento přípravek má být podáván těmto pacientům se zvýšenou opatrností. U pacientů se zhoršenou funkcí jater se doporučuje monitorovat jaterní funkce během léčby itraconazolem. Při zahájení léčby u pacientů s cirhózou jater jinými přípravky metabolizovanými CYP3A4 je třeba vzít v úvahu prodloužený eliminační poločas itraconazolu pozorovaný po jedné perorální dávce v klinickém hodnocení s tobočkami itraconazolu.

U pacientů se zvýšenými nebo abnormálními hodnotami jaterních enzymů nebo s aktivním jaterním onemocněním, nebo po předchozích projevech hepatotoxicity jiných léčiv není léčba

tobolkami itraconazolu vůbec doporučena, pouze v případě závažného stavu či ohrožení života, kdy očekávaný přínos převyšuje riziko. V těchto případech je nutné monitorování jaterních funkcí u pacientů s existujícími abnormalitami jaterních funkcí, nebo po předchozí zkušenosti jaterní toxicity s jinými přípravky (viz bod 5.2).

Snížená gastrická acidita

Absorpce itraconazolu z tobolek je narušena, pokud je snížena gastrická acidita. Pacientům, u kterých je snížena gastrická acidita, ať z důvodu onemocnění (např. pacienti s achlorhydrií) nebo z důvodu konkomitantní léčby (např. pacienti, kteří užívají současně léčiva k neutralizaci kyselin) se doporučuje podávat tablety itraconazolu s kolovými nápoji (jako např. nediетní kola). Antimykotický účinek má být monitorován a dávka itraconazolu zvýšena, pokud je třeba. Viz bod 4.5.

Pediatrická populace

Klinické údaje týkající se užívání tobolek itraconazolu u pediatrických pacientů jsou omezené. Užívání tobolek itraconazolu se u pediatrických pacientů nedoporučuje, pokud možný přínos nepřeváží nad možnými riziky.

Použití u starších pacientů

Klinické údaje týkající se užívání tobolek itraconazolu u starších pacientů jsou omezené. Tablety itraconazolu mohou tyto pacienti užívat, pouze pokud možný přínos převáží nad možnými riziky. Obecně se doporučuje, aby při stanovení dávkování u starších osob byla vzata v úvahu vyšší frekvence snížených jaterních, ledvinových nebo srdečních funkcí a souběžných onemocnění nebo terapií jinými přípravky.

Porucha funkce ledvin

O perorálním užívání itraconazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje. U některých pacientů s poruchou funkce ledvin může být expozice itraconazolu nižší. Při podávání léčiva této populaci pacientů je třeba postupovat s opatrností, a zvážit úpravu dávky.

Ztráta sluchu

U pacientů léčených itraconazolem byly hlášeny případy přechodné nebo trvalé ztráty sluchu. Mnoho těchto hlášení zahrnovalo současné užívání chinidinu, který je kontraindikován (viz body 4.5). Ztráta sluchu se obvykle vrátí k normálu po vysazení léčby, u některých pacientů však může přetrvávat.

Imunokompromitovaní pacienti

U některých imunokompromitovaných pacientů (např. u pacientů s neutropenií, AIDS nebo u pacientů s transplantovanými orgány) může být biologická dostupnost tobolek itraconazolu snížena.

Pacienti se systémovými mykotickými infekcemi bezprostředně ohrožujícími život

Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem (viz bod 5.2) se tablety itraconazolu nedoporučují k zahájení léčby u pacientů se systémovými mykotickými infekcemi bezprostředně ohrožujícími život.

Pacienti s AIDS

U pacientů s AIDS léčených pro systémové mykotické infekce, jako je sporotrichóza, blastomykóza, histoplasmóza nebo kryptokokóza (meningeální a nementingální) a u nichž se má za to, že u nich existuje riziko relapsu, má ošetřující lékař zhodnotit potřebu udržovací léčby.

Neuropatie

Vyskytne-li se neuropatie, která by mohla být připisována účinku tobolek itraconazolu, je třeba léčbu vysadit.

Poruchy metabolismu sacharidů

Tento přípravek obsahuje sacharózu. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo nedostatkem sacharázy a isomaltázy.

Zkřížená rezistence

U systémové kandidózy, jestliže existuje podezření na flukonazol rezistentní kmeny rodu *Candida*, nelze předpokládat, že jsou citlivé na itraconazol, jejich citlivost je tedy třeba otestovat před zahájením terapie itraconazolem.

Zaměnitelnost

Nedoporučuje se, aby tobolky itraconazolu a itraconazol ve formě perorálního roztoku byly zaměňovány, a to z důvodu lékové expozice, která je při užití stejné dávky přípravku vyšší u perorálního roztoku než u tobolek.

Interakční potenciál

Souběžné užívání určitých přípravků s itraconazolem může mít za následek změnu v účinnosti itraconazolu a/nebo souběžně užívaného přípravku, život ohrožující situaci a/nebo náhlé úmrtí. Přípravky, které jsou kontraindikovány, nejsou doporučeny anebo mají být užívány s opatrností spolu s itraconazolem, jsou uvedeny v bodě 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Itraconazol je metabolizován převážně cytochromem CYP3A4. Ostatní látky, které sdílí tuto metabolickou dráhu, nebo mění aktivitu CYP3A4, mohou ovlivnit farmakokinetiku itraconazolu. Podobně i itraconazol může změnit farmakokinetiku dalších látek, které sdílejí tuto metabolickou cestu. Itraconazol je silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-glykoproteinu. Při současném užívání těchto přípravků mají být konzultovány příslušné informace o metabolické cestě a možné přizpůsobení dávkování.

Léčiva, která mohou snižovat plazmatické koncentrace itraconazolu

Léčiva, která snižují žaludeční aciditu (např. přípravky neutralizující žaludeční kyselinu jako je hydroxid hlinitý, nebo blokátory sekrece žaludeční kyseliny jako jsou H₂-antagonisté a inhibitory protonové pumpy) zhoršují vstřebávání itraconazolu z tobolek (viz bod 4.4).

Tyto přípravky se doporučuje podávat se zvýšenou opatrností při současné léčbě tobolkami itraconazolu:

- doporučuje se podávat itraconazol s kyselými nápoji (typu nedietní koly) při současné léčbě přípravky snižujícími aciditu žaludku.
- doporučuje se užívat přípravky, které neutralizují žaludeční aciditu (např. hydroxid hlinitý), nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po užití tobolky itraconazolu.
- při současném užívání se doporučuje monitorovat antimykotickou aktivitu a zvýšit dávky itraconazolu, pokud je třeba.

Současné podávání itraconazolu spolu se silnými enzymovými induktory CYP3A4 může snížit biologickou dostupnost itraconazolu a hydroxy-itraconazolu, což může vést k tomu, že účinnost může být do značné míry snížena. Příkladem jsou:

- Antibakteriální látky: isoniazid, rifabutin, (viz také bod *Přípravky, jejichž plazmatické koncentrace může itrakonazol snižovat*), rifampicin.
- Antikonvulziva: karbamazepin (viz také bod *Přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace itrakonazolu*), fenobarbital, fenytoin.
- Antivirotika: efavirenz, nevirapin.
- rostlinné léčivé přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Z tohoto důvodu není doporučena kombinace itrakonazolu se silnými enzymovými induktory. Souběžnému užívání těchto přípravků se má vyvarovat 2 týdny před léčbou a během léčby itrakonazolem, pokud benefit nepřeváží rizika potenciálně snížené účinnosti itrakonazolu. Během současného užívání má být sledována antifungální aktivita, a pokud je to nutné, je třeba zvýšit dávku itrakonazolu.

Léčiva, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace itrakonazolu

Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat biologickou dostupnost itrakonazolu.

Příkladem jsou:

- Antibakteriální látky: ciprofloxacín, klarithromycin, erythromycin.
- Antivirotika: ritonavirem potencovaný darunavir, ritonavirem potencovaný fosamprenavir, indinavir (viz také bod *Přípravky, které mohou snížit plazmatické koncentrace itrakonazolu*), ritonavir (viz také bod *Přípravky, které mohou snížit plazmatické koncentrace itrakonazolu*) a telaprevir.

Tyto přípravky mají být užívány s opatrností, pokud jsou společně používány s tobolekami itrakonazolu.

Pacienti, kteří musí užívat itrakonazol souběžně se silnými inhibitory CYP3A4, mají být pečlivě monitorováni pro známky nebo symptomy zvýšeného nebo prodlouženého farmakologického účinku itrakonazolu a v případě potřeby je nutné snížit dávku itrakonazolu. Je vhodné stanovit plazmatické koncentrace itrakonazolu.

Přípravky, jejichž plazmatické koncentrace může itrakonazol zvyšovat

Itrakonazol a jeho hlavní metabolit, hydroxy-itrakonazol, mohou inhibovat metabolismus léků metabolizovaných CYP3A4 a mohou inhibovat transport prostřednictvím P-glykoproteinu, což může vést ke zvýšené plazmatické koncentraci těchto přípravků nebo jejich aktivních metabolitů, pokud jsou užívány spolu s itrakonazolem. Tyto zvýšené plazmatické koncentrace mohou zvýšit nebo prodloužit jak léčebný účinek, tak i nežádoucí účinky těchto přípravků. CYP3A4 metabolizuje přípravky, které prodlužují QT interval a mohou být kontraindikovány s itrakonazolem, protože jejich kombinace může vést k ventrikulární tachyarytmii včetně výskytu torsade de pointes a potenciálně fatální arytmie.

Jakmile je léčba ukončena, plazmatické koncentrace itrakonazolu se během 7 až 14 dní snižují v závislosti na dávce a délce léčby na téměř nezjistitelnou koncentraci. U pacientů s cirhózou nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 může plazmatická koncentrace klesat pozvolna. To je především důležité na počátku léčby s přípravky, u kterých je metabolismus ovlivněn itrakonazolem.

Vzájemně působící přípravky jsou rozděleny do kategorií takto:

- Kontraindikované: V žádném případě nesmějí být užívány spolu s itrakonazolem a také ještě dva týdny po ukončení léčby itrakonazolem.

- Nedoporučené: Užívání těchto přípravků se má vyvarovat během léčby a až dva týdny po ukončení léčby itraconazolem, pokud potenciální přínos nepřevýší možná rizika nežádoucích účinků. Jestliže není možné se vyhnout souběžnému užívání, je doporučeno provádět monitorování klinických známek a symptomů zvýšených nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků vzájemně se ovlivňujících přípravků, a pokud je to nutné, je třeba snížit dávkování nebo přerušit užívání. Je vhodné stanovit plazmatické koncentrace itraconazolu.
- Užívání s opatrností: Je doporučeno pečlivé monitorování, pokud je přípravek souběžně užíván s itraconazolem.

Během souběžného užívání se doporučuje provádět u pacientů monitorování klinických známek a symptomů souvisejících se zvýšením nebo prodloužením účinku nebo nežádoucích účinků vzájemně se ovlivňujících přípravků, a pokud je to nutné, je třeba snížit dávkování nebo přerušit užívání. Pokud je vhodné, doporučuje se stanovit plazmatické koncentrace.

Příklady přípravků, u kterých mohou být zvýšené plazmatické hodnoty při užívání itraconazolu, uvedené dle třídy přípravku s doporučením týkající se souběžného podávání s itraconazolem.

<u>Třída přípravku</u>	<u>Kontraindikované</u>	<u>Nedoporučené</u>	<u>Užívané s opatrností</u>
<u>Alfa blokátory</u>		<u>Tamsulosin</u>	
<u>Analgetika</u>	<u>Levacetylmethadol (levomethadyl), methadon</u>	<u>Fentanyl</u>	<u>Alfentanil, buprenorfín i.v. a sublingválně, oxycodon, sufentanil</u>
<u>Antiarytmika</u>	<u>Disopyramid, dofetilid, dronedaron, chinidin</u>		<u>Digoxin</u>
<u>Antibakteriální látky</u>	<u>Telithromycin – u pacientů s vážnou poruchou funkcí jater nebo ledvin</u>	<u>Rifabutin^a</u>	<u>Telithromycin</u>
<u>Antikoagulancia a antiagregancia</u>	<u>Dabigatran, Tikagrelor</u>	<u>Apixaban, rivaroxaban</u>	<u>Kumariny, cilostazol</u>
<u>Antikonvulziva</u>		<u>Karbamazepin^a</u>	
<u>Antidiabetika</u>			<u>Repaglinid, saxagliptin</u>
<u>Antiparazitika a antiprotozoa</u>	<u>Halofantrin</u>		<u>Prazikvantel</u>
<u>Antihistaminika</u>	<u>Astemizol, mizolastin, terfenadin</u>	<u>Ebastin</u>	<u>Bilastin</u>
<u>Antimigrenika</u>	<u>Námelové alkaloidy, jako je dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, methylergometrin (methylergonovin)</u>	<u>Eletriptan</u>	

<u>Antineoplastika</u>	<u>Irinotecan</u>	<u>Axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin</u>	<u>Bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, ponatanib, trimetrexát, vinka alkaloidy</u>
<u>Antipsychotika, anxiolytika a hypnotika</u>	<u>Lurasidon, perorální midazolam, pimozid, kvetiapin, sertindol, triazolam</u>		<u>Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam i.v., perospiron, ramelteon, risperidon</u>
<u>Antivirotika</u>		<u>Simeprevir</u>	<u>Maravirok, indinavir^b, ritonavir^b, saquinavir</u>
<u>Betablokátory</u>			<u>nadolol</u>
<u>Blokátory kalciového kanálu</u>	<u>Bepridil, felodipin, lercanidipin, nisoldipin</u>		<u>Ostatní dihydropyridiny, včetně verapamilu</u>
<u>Kardiovaskulární látky, ostatní</u>	<u>Alikisiren, ivabradin, ranolazin</u>	<u>Sildenafil, k léčbě plicní hypertenze</u>	<u>Bosentan, riociguat</u>
<u>Diuretika</u>	<u>Eplerenon</u>		
<u>Gastrointestinální přípravky</u>	<u>Cisaprid, domperidon</u>		<u>Aprepitant</u>
<u>Imunosupresiva</u>		<u>Ciclesonid, everolimus, temsirolimus</u>	<u>Budesonid, ciclosporin, dexamethason, flutikason, methylprednisolon, rapamycin (také známý jako sirolimus), takrolimus</u>
<u>Přípravky regulující lipidy</u>	<u>atorvastatin, lovastatin, simvastatin</u>		
<u>Přípravky k onemocnění respiračního traktu</u>		<u>Salmeterol</u>	
<u>SSRI, tricyklická a příbuzná antidepresiva</u>			<u>Reboxetin</u>

<u>Urologické přípravky</u>	<u>Darifenacin,</u> <u>fesoterodin - u pacientů</u> <u>s mírnou až vážnou</u> <u>poruchou ledvin nebo s</u> <u>mírnou až vážnou</u> <u>poruchou jater,</u> <u>solifenacin - u pacientů</u> <u>s vážnou poruchou</u> <u>ledvin nebo s mírnou až</u> <u>vážnou poruchou jater</u>		<u>Fesoterodin,</u> <u>imidafenacin,</u> <u>oxybutynin, sildenafil k</u> <u>léčbě erektilní</u> <u>dysfunkce, solifenacin,</u> <u>tadalafil, tolterodin</u>
<u>Ostatní</u>	<u>Kolchicin - u pacientů s</u> <u>renálním nebo jaterním</u> <u>postižením</u>	<u>Kolchicin,</u> <u>konivaptan</u>	<u>Alitretinoin (perorální</u> <u>formy), cinakalcet,</u> <u>mozavaptan, tolvaptan</u>

a Viz také bod Přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace itraconazolu

b Viz také bod Přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace itraconazolu

Přípravky, jejichž plazmatické koncentrace může itraconazol snižovat

Užívání itraconazolu společně s nesteroidním antirevmatikem meloxicamem může snížit plazmatickou koncentraci meloxicamu. Při užívání meloxicamu společně s itraconazolem se doporučuje jejich účinky nebo nežádoucí účinky monitorovat. Pokud je meloxicam užíván společně s itraconazolem, může být upraveno dávkování meloxicamu, pokud je nezbytné.

Pediatriká populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Itraconazol se nesmí užívat v průběhu těhotenství s výjimkou případů ohrožujících život, kdy možný přínos pro matku převyšuje možné riziko poškození plodu (viz bod 4.3).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu itraconazolu (viz bod 5.3).

O užívání itraconazolu v průběhu těhotenství existují pouze omezené informace. Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny případy vrozených abnormalit. Mezi tyto případy patřily skeletální, urogenitální, kardiovaskulární a oftalmologické malformace a rovněž chromozomální a mnohočetné malformace. Příčinný vztah s itraconazolem nebyl stanoven.

Epidemiologické údaje o expozici itraconazolu během prvního trimestru těhotenství – u většiny pacientek krátkodobě léčených pro vulvovaginální kandidózu – neukázaly zvýšené riziko malformací v porovnání s kontrolními subjekty, které nebyly vystaveny žádným známým teratogenům.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku užívající tobolky itraconazolu mají přijmout opatření na kontrolu početí. Používání účinné antikoncepce by mělo pokračovat až do menstruační periody následující po ukončení léčby itraconazolem.

Kojení

Do lidského mateřského mléka se vylučuje velmi malé množství itraconazolu. Očekávaný přínos léčby tobolkami itraconazolu je proto třeba zvážit proti možným rizikům kojení. V případě pochybností nemá pacientka kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení a obsluze strojů je nutno vzít v úvahu možnost nežádoucích reakcí, jako je závrať, poruchy vidění a ztráta sluchu (viz bod 4.8), k nimž může v některých případech dojít.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (ADRs) při léčbě itraconazolem v tobolkách, které byly hlášeny z klinických studií a/nebo ze spontánních hlášení, patří bolest hlavy, bolest břicha, a nauzea. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly závažné alergické reakce, selhání srdce/městnavé srdeční selhání/plicní edém, pankreatitida, závažná hepatotoxicita (včetně případů fatálního akutního selhání jater) a závažné kožní reakce. Viz tabulkový přehled nežádoucích účinků s jejich četností a dalšími nežádoucími účinky. Další informace o dalších závažných účincích viz bod 4.4.

Tabulkový přehled níže byl sestaven na základě údajů z otevřené a dvojitě zaslepené studie zahrnující 8499 pacientů s dermatomykózami a onychomykózami, léčenými tobolkami itraconazolu, a ze spontánních hlášení.

Následující tabulka uvádí nežádoucí reakce na léčivo podle tříd orgánových systémů. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí reakce léčiva prezentovány podle incidence výskytu pomocí následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky	
Infekce and infestace	
<i>Méně časté</i>	Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Vzácné</i>	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	
<i>Méně časté</i>	Hypersenzitivita*
<i>Vzácné</i>	Anafylaktická reakce, angioneurotický edém, sérová nemoc
Poruchy metabolismu a výživy	

<i>Vzácné</i>	Hypertriglyceridemie
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Bolest hlavy,
<i>Vzácné</i>	Hypestézie, parestézie, dysgeuzie
Poruchy oka	
<i>Vzácné</i>	Poruchy zraku (včetně diplopie a rozmazaného vidění)
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Vzácné</i>	Tinitus, přechodná nebo trvalá ztráta sluchu*
Srdeční poruchy	
<i>Vzácné</i>	Městnavé srdeční selhávání*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Vzácné</i>	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Bolest břicha, nauzea
<i>Méně časté</i>	Zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie, flatulence
<i>Vzácné</i>	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté</i>	Abnormální funkce jater
<i>Vzácné</i>	Závažná hepatotoxicita (včetně případů fatálního akutního selhání jater)*, hyperbilirubinémie

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
<i>Méně časté</i>	Kopřivka, vyrážka, svědění
<i>Vzácné</i>	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, alopecie, fotosensitivita
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Vzácné</i>	Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Méně časté</i>	Poruchy menstruace
<i>Vzácné</i>	Erektivní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Vzácné</i>	Edém
Vyšetření	
<i>Vzácné</i>	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky spojené s itrakonazolem, které byly hlášeny z klinických studií s itrakonazolem ve formě perorálního roztoku a intrakonazolem i.v. vyjma termínu “zánět v místě aplikace injekce”, který je specifický pro injekční podání.

Poruchy krve a lymfatického systému: granulocytopenie, trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce.

Poruchy metabolismu a výživy: hyperglykémie, hyperkalémie, hypokalémie, hypomagnezémie

Psychiatrické poruchy: stavy zmatenosti

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

Srdeční poruchy: Srdeční selhání, selhávání levé síně, tachykardie

Cévní poruchy: hypertenze, hypotenze

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

Gastrointestinální poruchy: gastrointestinální poruchy

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň: erytematózní vyrážka, hyperhidróza

Poruchy svalové a pojivové tkáň: myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest: porucha ledvin, močová inkontinence

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost užívání tobolek itraconazolu byla hodnocena u 165 pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let, kteří se účastnili 14 klinických studií (4 dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie, 9 otevřených studií; 1 otevřená studie následovaná dvojitě zaslepenou fází). Tito pacienti obdrželi nejméně jednu dávku itraconazolu v tobolkách k léčbě mykotické infekce a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základě sdílených bezpečnostních údajů z těchto klinických hodnocení byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů: bolest hlavy (3,0%), zvracení (3,0%), hypotenze (1,2%), nauzea (1,2%) a kopřivka (1,2%). Obecně byla povaha nežádoucích účinků u pediatrických pacientů podobná nežádoucím účinkům u dospělých, ale incidence byla u pediatrických pacientů vyšší.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy a známky

Nežádoucí účinky hlášené s předávkováním byly obecně shodné s těmi, které byly hlášeny při užívání itraconazolu (viz bod 4.8).

Léčba

V případě předávkování je nutné přistoupit k podpůrným opatřením.

Lze podat aktivní uhlí, je-li to považováno za vhodné. Itraconazol nelze odstranit hemodialýzou.

Specifické antidotum není k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotikum pro systémovou aplikaci, triazolový derivát,

ATC kód: J02A C02

Mechanismus účinku

Itraconazol inhibuje fungální 14- α -demethylázu, což má za následek depleci ergosterolu a přerušení membránové syntézy ze strany plísňe.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah pro itraconazol a pro triazoly obecně je špatně znám a je komplikovaný kvůli omezeným znalostem antifungální farmakokinetiky.

Mechanismus(y) rezistence

Zdá se, že se rezistence plísní na azoly vyvíjí pomalu a je často výsledkem několika genetických mutací. Popisované mechanismy jsou následující:

- nadměrná exprese *ERG11*, genu, který kóduje 14- α -demethylázu (cílový enzym);
- bodové mutace v *ERG11*, které vedou ke snížené afinitě 14- α -demethylázy k itraconazolu;
- nadměrná exprese přenašeče léčiva, což má za následek zvýšený efflux itraconazolu z buněk plísní (tj., odstranění itraconazolu z jeho cíle);
- zkřížená rezistence. Zkřížená rezistence mezi příslušníky třídy azolových léčiv byla pozorována u druhů *Candida*, ačkoliv rezistence na jednoho člena třídy nezbytně neznamená rezistenci na jiné azoly.

Hraniční koncentrace

Hraniční koncentrace pro itraconazol nebyly u plísní pomocí metod EUCAST dosud stanoveny.

Pomocí metod CLSI byly stanoveny hraniční koncentrace itraconazolu pouze pro druhy *Candida* z povrchových mykotických infekcí. Hraniční koncentrace CLSI jsou: citlivé $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$, citlivé, na dávce závislé 0.25-0.5 $\mu\text{g/mL}$ a rezistentní ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. Interpretační hraniční koncentrace nebyly stanoveny u vláknitých hub.

Prevalence získané rezistence u vybraného druhu se může lišit podle zeměpisné lokality a času a zejména při léčbě těžkých infekcí je třeba mít k dispozici lokální informace o rezistenci. V případě potřeby je nutné vyhledat expertní radu, když bude lokální prevalence rezistence taková, že využití látky bude problematické přinejmenším u některých typů infekcí.

Citlivost plísní *in vitro* na itraconazol závisí na velikosti inokula, teplotě inkubace, růstové fázi plísní a použitého kultivačního média. Proto se minimální inhibiční koncentrace itraconazolu mohou měnit v širokém spektru. Citlivost v následující tabulce je založena na $\text{MIC}_{90} < 1$ mg itraconazolu/l. Mezi citlivostí *in vitro* a klinickou účinností není žádná korelace.

Běžně citlivé druhy
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹

<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (dříve <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Přírozně rezistentní mikroorganismy
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Tyto organismy mohou být zjištěny u pacientů, kteří se vrátili z cest mimo Evropu.

² Byly hlášeny kmeny *Aspergillus fumigatus* rezistentní na itraconazol.

³ Přírozená přechodná citlivost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické charakteristiky

Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za přibližně 2 – 5 hodin po perorálním podání. Farmakokinetika itraconazolu je nelineární a v důsledku toho vykazuje po opakovaném podání kumulaci v plazmě. Rovnovážného stavu je obecně dosaženo přibližně za 15 dní, s hodnotami c_{max} 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml a 2,0 µg/ml po perorálním podání 100 mg 1x denně, 200 mg 1x denně a 200 mg 2x denně. Výsledný biologický poločas itraconazolu se obecně pohybuje po jednorázovém podání v rozmezí 16 až 28 hodin a zvyšuje se po opakovaném podání na 34 až 42 hodin.

V průběhu 7 až 14 dní po ukončení léčby klesají plazmatické koncentrace v závislosti na dávce a délce léčby až na nedetekovatelné koncentrace. Celková průměrná plazmatická clearance po intravenózním podání je 278 ml/min. Celková průměrná plazmatická clearance itraconazolu klesá ve vysokých dávkách díky saturačnímu mechanismu jaterního metabolismu.

Absorpce

Po perorálním podání se itraconazol rychle vstřebává. Vrcholových plazmatických koncentrací nezměněného léčiva je dosaženo za přibližně 2 – 5 hodin po perorálním podání. Pozorovaná absolutní biologická dostupnost itraconazolu je přibližně 55%. Perorální biologická dostupnost je maximální, když se tobolky užívají ihned po plném jídle.

U jedinců se sníženou žaludeční aciditou, např. u pacientů užívajících léky známé jako supresory sekrece žaludeční kyseliny (např. H₂ antagonisté, inhibitory protonové pumpy) nebo u jedinců trpících achlorhydrií z důvodu určitých onemocnění (viz bod 4.4 a bod 4.5) je absorpce tobolek itraconazolu snížena. Absorpce nalačno podaného itraconazolu se u těchto jedinců zvýší, pokud je užíván s kyselými nápoji (jako je nedietní kola). Pokud je itraconazol užíván nalačno v jednotlivé dávce 200 mg s nedietní kolou po předchozí léčbě ranitidinem, H₂ antagonisty, je absorpce itraconazolu srovnatelná s absorpcí po podání samotného itraconazolu (viz bod 4.5).

Expozice itraconazolu je nižší u tobolek než u perorálního roztoku při podání stejné dávky (viz bod 4.4).

Distribuce

Většina itraconazolu v plazmě je vázána na protein (99,8 %), kdy je hlavní vazebnou složkou albumin (99,6 % pro hydroxy-metabolit). Má rovněž výraznou afinitu k lipidům. Jako volné léčivo je přítomno pouze 0,2 % itraconazolu v plazmě. Itraconazol je distribuován v těle ve velkém aparentním objemu (> 700 l), což naznačuje jeho rozsáhlou distribuci do tkání: Koncentrace v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a svalch se ukázaly jako dvakrát až třikrát vyšší než příslušné koncentrace v plazmě, a průnik do keratinózních tkání, a zejména kůže, je až čtyřikrát vyšší než do plazmy. Koncentrace v mozkomíšním moku je výrazně nižší než v plazmě, ale účinnost proti infekcím přítomným v mozkomíšním moku byla prokázána.

Biotransformace

Itraconazol se rozsáhle metabolizuje v játrech na velký počet metabolitů. Podle studií *in vitro* je hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu, CYP3A4. Hlavním metabolitem je hydroxy-itraconazol, který má *in vitro* srovnatelnou antifungální aktivitu jako itraconazol; plazmatické koncentrace hydroxy-itraconazolu jsou zhruba dvojnásobné oproti koncentracím itraconazolu.

Eliminace

Itraconazol je vylučován ve formě neaktivních metabolitů, močí (35 %) a stolicí (54%) během jednoho týdne po perorálním podání roztoku. Vylučování itraconazolu a jeho aktivního metabolitu hydroxy-itraconazolu ledvinami představuje méně než 1 % dávky. Na základě perorální radioaktivně značené dávky, se pohybuje vylučování nezměněného léčiva stolicí od 3 do 18 % dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater:

Itraconazol je metabolizován převážně v játrech. Farmakokinetická studie využívající jednorázovou 100mg dávku itraconazolu (jedna 100mg tobolka) byla provedena u 6 zdravých subjektů a 12 subjektů trpících cirhózou. U cirhotických subjektů bylo zaznamenáno statisticky významné snížení průměrné C_{max} (47 %) a dvojnásobné zvýšení poločasu eliminace (37 ± 17 versus 16 ± 5 hodin) itraconazolu v porovnání se zdravými subjekty. Nicméně celková expozice itraconazolu založená na AUC byla stejná u pacientů s cirhózou a zdravých subjektů.

Údaje z dlouhodobého užívání itrakonazolu u cirhotických pacientů nejsou k dispozici. (Viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce ledvin:

O použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. Studie farmakokinetiky byly provedeny s jednou 200 mg dávkou intrakonazolu (čtyři 50mg tobolky), která byla podávána třem skupinám pacientů s poruchou funkce ledvin (uremie: n=7; hemodialýza: n= 7; kontinuální ambulantní peritoneální dialýza: n=5). U pacientů s uremií s průměrnou clearancí kreatininu 13 ml/min x 1,73 m², byla mírně snížena expozice založená na AUC v porovnání s parametry u normální populace. Tato studie neprokázala významný vliv hemodialýzy nebo kontinuální peritoneální dialýzy na farmakokinetiku itrakonazolu (T_{max} , C_{max} , a AUC_{0-8h}). Časové profily plazmatických koncentrací prokázaly širokou interindividuální variabilitu u všech těchto tří skupin.

Po jednorázovém intravenózním podání byl průměrný poločas itrakonazolu u pacientů s lehkou (definováno v této studii jako CrCl 50-79 ml/min), středně těžkou (definováno v této studii jako CrCl 20-49 ml/min), a těžkou poruchou funkce ledvin (definováno v této studii jako CrCl <20 ml/min), podobný jako u zdravých jedinců (rozsah hodnot 42 -49 hodin versus 48 hodin u pacientů s poruchou funkce ledvin a zdravých jedinců vzájemně). Celková expozice itrakonazolu založená na AUC byla snížena u pacientů se středně těžkým a těžkým poškozením funkce ledvin přibližně o 30 % a 40 %v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné údaje při dlouhodobém užívání itrakonazolu. Dialýza neměla žádný efekt na poločas nebo clearanci itrakonazolu nebo hydroxy-itakonazolu (viz také body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

U pediatrické populace jsou dostupné omezené údaje o farmakokinetice itrakonazolu. Studie farmakokinetiky u dětí a dospívajících v rozmezí věku 5-17 let byly provedeny s itrakonazolem v tobolkách, perorálním roztokem nebo intravenózním roztokem. Individuální dávky tobolek a perorálního roztoku v rozmezí 1,5 až 12,5 mg/kg/den byly podávány jednou nebo dvakrát denně. Intravenózně bylo podáváno buď 2,5 mg/kg v jedné dávce nebo 2,5 mg/kg jednou nebo dvakrát denně. U stejné denní dávky přineslo podání 2x denně v porovnání s jedinou denní dávkou vrcholové a spodní koncentrace srovnatelné s dospělými při jedné denní dávce. U AUC itrakonazolu nebyl pozorován význam v závislosti na věku a celkové tělesné kondici, zatímco bylo zaznamenáno nevýrazné spojení mezi věkem a distribučním objemem C_{max} a konečnou eliminací itrakonazolu. Zdánlivá clearance a distribuční objem pravděpodobně souvisí s hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o itrakonazolu neodhalily žádné indikace genové toxicity, primární karcinogenity nebo zhoršení plodnosti. Při vyšších dávkách byly pozorovány účinky v kůře nadledvinek, játrech a mononukleárním fagocytovém systému, ale zdá se, že mají nízký význam pro navrhované klinické použití. Zjistilo se, že itrakonazol způsobuje s dávkou související zvýšení toxicity pro matku, embryotoxicity a teratogenity u potkanů a myši ve vysokých dávkách. U juvenilních psů byla pozorována globální nižší hustota kostních minerálů po chronickém podávání itrakonazolu, zatímco u potkanů byla pozorována snížená aktivita růstových plotének, řídnutí zona compacta velkých kostí a zvýšená křehkost kostí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Zrněný cukr (kukuřičný škrob a sacharóza)

Poloxamer 188
Poloxamer 68
Hypromelóza 6 cP

Vičko/tělo tobolky:

Želatina
Indigokarmín (E 132)
Chinolinová žlut' (E 104)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr

Balení se 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 a 60 tobolkami.
Větší balení se 100 tobolkami je pro nemocniční použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LITcon Pharma SE,
Rohanské nábřeží 678/23,
186 00 Praha,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

26/506/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 6. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU:

16. 5. 2020