

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SPORANOX 10 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje itraconazolium 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku SPORANOX obsahuje:

400 mg hydroxypropylbetadexu,
198 mg sorbitolu,
104 mg propylenglykolu,
0,005 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Žlutý až světle jantarový čirý roztok s charakteristickou vůní po třešních.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SPORANOX perorální roztok je určen:

- K léčbě orální a/nebo ezofageální kandidózy HIV pozitivních nebo jinak imunodeficitních pacientů.
- K profylaxi hlubokých mykotických infekcí u pacientů s hematologickými malignitami nebo pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně a u pacientů, u nichž lze očekávat neutropenii (tj. < 500 buněk/ μ l).

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro optimální vstřebávání itraconazolu je nezbytné užívat perorální roztok SPORANOX nalačno (pacientovi je doporučeno nejíst a nepít ještě nejméně jednu hodinu po užití roztoku).

Při léčbě orální a/nebo ezofageální kandidózy je zapotřebí roztok „poválet“ v ústech přibližně 20 sekund před polknutím, po polknutí ústa nevyplachovat.

Léčba orální kandidózy

200 mg (2 odměrky, tj. 20 ml) denně rozděleně ve dvou dávkách nebo v jedné dávce po dobu 1 týdne. Pokud se nedostaví po jednom týdnu terapeutická odpověď, má léčba pokračovat ještě další týden.

Léčba ezofageální kandidózy

100 mg (1 odměrka, tj. 10 ml) denně po dobu nejméně 3 týdnů. Léčba má pokračovat 2 týdny po vymizení příznaků. Na základě klinické odpovědi pacienta lze použít dávky až 200 mg (2 odměrky, tj. 20 ml) za den.

Léčba orální a/nebo ezofageální kandidózy rezistentní na flukonazol

100 - 200 mg (1 – 2 odměrky) dvakrát denně po 2 týdny. Pokud se nedostaví po dvou týdnech terapeutická odpověď, má léčba pokračovat další 2 týdny. Jestliže se nedostaví známky zlepšení, nemá být denní dávka 400 mg podávána déle než 14 dní.

Profylaxe mykotických infekcí

5 mg/kg denně (0,5 ml/kg denně) podáváno rozděleně ve dvou dávkách. V klinických studiích bylo zahájeno profylaktické podávání bezprostředně před cytostatickou léčbou a obvykle jeden týden před transplantací. Léčba pokračovala do obnovy neutrofilů (tj. > 1 000 buněk/μl).

Empirická léčba febrilních neutropenických pacientů se suspektní systémovou mykózou

Léčba perorálním roztokem SPORANOX 200 mg (20 ml) dvakrát denně až do vymizení klinicky významných příznaků neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku SPORANOX u empirické léčby febrilních pacientů u suspektních systémových mykóz při užívání převyšujícím 28 dní nejsou známy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SPORANOX perorální roztok u dětí nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Použití perorálního roztoku SPORANOX se u pediatrických pacientů nedoporučuje, pokud se nezjistí, že potenciální přínos převažuje nad možnými riziky (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Profylaxe mykotických infekcí: Údaje o účinnosti u neutropenických dětí nejsou dostupné. Omezená zkušenost bezpečného podání existuje pro dávku 5 mg/kg denně (0,5 ml/kg denně) rozděleně ve dvou dávkách. Incidence nežádoucích účinků jako jsou např. průjem, bolesti břicha, zvracení, horečka, vyrážka a mukozitida byla vyšší než u dospělých. Je však obtížné rozlišit, zda lze nežádoucí účinky přičítat perorálnímu roztoku SPORANOX nebo důsledku chemoterapie.

Starší osoby

Klinická data týkající se léčby perorálním roztokem SPORANOX u starších osob jsou omezená. Perorální roztok SPORANOX je doporučen u starších osob pouze v případě, pokud potenciální přínos léčby převyší 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).

Porucha funkce jater

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost. (Viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti, Zvláštní skupiny pacientů, Porucha funkce jater).

Porucha funkce ledvin

O perorálním užívání itraconazolu pacienti s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s poruchou funkce ledvin může být expozice itraconazolu nižší. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost a má být zvážena úprava dávkování.

Způsob podání

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- SPORANOX perorální roztok je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na itraconazol nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- SPORANOX perorální roztok se nesmí podávat pacientům s prokázanou ventrikulární dysfunkcí, jako je městnavé srdeční selhání (CHF) nebo CHF v anamnéze kromě život ohrožujících nebo jiných závažných infekcí (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- SPORANOX perorální roztok nesmí být užíván v těhotenství kromě život ohrožujících situací (viz bod 4.6). Pokud užívají perorální roztok SPORANOX ženy ve fertilním věku, mají používat antikoncepční opatření. V účinných antikoncepčních opatřeních je nezbytné pokračovat až do příští menstruace po ukončení léčby perorálním roztokem SPORANOX.
- Současné podávání řady substrátů metabolizovaných CYP3A4 s perorálním roztokem SPORANOX je kontraindikováno (viz body 4.4 a 4.5). Současné užívání některých z těchto léčiv může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací těchto substrátů, což může vést ke QT prolongaci a vzácnému výskytu torsade de pointes. Ke kontraindikovaným současně užívaným léčivům patří:

Analgetika; anestetika		
Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)		
Antibakteriální látky k systémovému použití; antimykobakteriální látky; antimykotika k systémovému použití		
Isavukonazol		
Anthelmintika; antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika k systémovému použití		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Cytostatika		
Irinotekan	Venetoklax (u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií na počátku léčby venetoklaxem a během fáze titrace jeho dávky)	
Antitrombotika		
Dabigatran	Tikagrelor	
Antivirotika k systémovému použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)		
Kardiovaskulární systém (látky působící na renin-angiotensinový systém; antihypertenziva; betablokátory; blokátory vápníkového kanálu; srdeční terapie; diuretika)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepidil	Eplerenon	Chinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lerkanidipin	Sildenafil (plicní hypertenze)
Gastrointestinální léčiva, včetně protiprůjmových látek, střevních protizánětlivých/protiinfekčních látek; antiemetika a léčiva proti nauze; léčiva proti zácpě; léčiva na funkční gastrointestinální poruchy		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Lipidy modifikující látky		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; psycholeptika (např. antipsychotika, anxiolytika a hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (perorální)	Kvetiapin	Triazolam
Urologika		

Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater)
Dapoxetin	Fesoterodin (u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater).	Vardenafil (u pacientů starších než 75 let).
Různá léčiva a další látky		
Kolchicin (u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater)	Eliglustat (u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory (PM) CYP2D6, středními metabolizátory (IM) CYP2D6 nebo rychlými metabolizátory (EM), kteří užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6).	

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita

Informace o zkřížené hypersenzitivitě mezi itraconazolem a ostatními azolovými antimykotiky nejsou k dispozici. U pacientů s hypersenzitivitou k ostatním azolům je při předepisování perorálního roztoku SPORANOX zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Účinky na srdce

Ve studii s přípravkem SPORANOX I.V. u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno přechodné asymptomatické snížení ejekční frakce levé srdeční komory. Ejekční frakce se do aplikace další infuze normalizovala. Klinický význam tohoto nálezu pro perorální lékové formy není znám.

U itraconazolu byl prokázán negativní inotropní účinek a v souvislosti s podáním přípravku SPORANOX byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Srdeční selhání bylo častěji hlášeno při spontánních hlášeních u celkové denní dávky 400 mg než u nižších celkových denních dávek, což naznačuje, že riziko srdeční slabosti se může s celkovou denní dávkou itraconazolu zvyšovat.

SPORANOX má být užíván u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo městnavým srdečním selháním v anamnéze pouze, pokud prospěch léčby zřetelně převýší riziko. Při tomto individuálním posouzení prospěchu a rizika mají být zohledněny faktory jako závažnost indikace, dávkovací režim (např. celková denní dávka) a individuální rizikové faktory svědčící pro rozvoj městnavého srdečního selhání. K těmto rizikovým faktorům patří srdeční onemocnění, jako např. ischemická choroba srdeční a chlopenní vady; závažné plicní onemocnění jako např. chronická obstrukční choroba bronchopulmonální; renální selhání a další stavy provázené otoky. Tito pacienti mají být informováni o známkách a příznacích městnavého srdečního selhání, mají být léčeni s opatrností, v průběhu léčby mají být monitorovány známky a příznaky městnavého srdečního selhání a pokud se tyto známky nebo příznaky během léčby objeví, SPORANOX má být vysazen.

Blokátory kalciového kanálu mohou mít negativní inotropní účinky, které mohou být aditivní k účinkům itraconazolu. Itraconazol může dále inhibovat metabolismus blokátorů kalciového kanálu. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při současném užívání itraconazolu a blokátorů kalciového kanálu z důvodu zvýšeného rizika CHF.

Účinky na činnost jater

V souvislosti s užíváním přípravku SPORANOX se velmi vzácně vyskytly případy závažné hepatotoxicity, včetně fatálního akutního jaterního selhání. Většinu z těchto případů tvoří pacienti s předchozím jaterním onemocněním, kteří byli léčeni pro systémové indikace, vykazovali další

závažná onemocnění a/nebo užívali jiné hepatotoxické léky. U některých pacientů nebyly patrné zřejmé rizikové faktory jaterního onemocnění. Některé z těchto případů byly pozorovány během prvního měsíce léčby, z toho některé v prvním týdnu. U pacientů léčených přípravkem SPORANOX má být zvaženo monitorování jaterních funkcí. Pacienti mají být poučeni o tom, že mají bezodkladně hlásit svému lékaři známky a příznaky svědčící pro hepatitidu, k nimž patří anorexie, nauzea, zvracení, únava, bolest v břiše nebo tmavá moč. U těchto pacientů má být neprodleně ukončena léčba přípravkem SPORANOX a má být provedeno vyšetření jaterních testů.

Jsou k dispozici omezené údaje u perorální formy itraconazolu u pacientů s poruchou funkce jater. Opatrnost je nutná, pokud je přípravek užíván těmito pacienty. Je doporučeno, aby pacienti s poruchou funkce jater byli pečlivě monitorováni, pokud užívají itraconazol. Při zahájení léčby u pacientů s cirhózou jater s jinými přípravky metabolizovanými CYP3A4, je třeba vzít v úvahu prodloužený eliminační poločas itraconazolu pozorovaný po jedné perorální dávce v klinickém hodnocení s tobolkami itraconazolu.

U pacientů se zvýšenými nebo abnormálními hodnotami jaterních enzymů nebo s aktivním jaterním onemocněním nebo po předchozí zkušenosti s hepatotoxicitou jiných léků léčba perorálním roztokem SPORANOX není vůbec doporučena, jediné v případě, že se jedná o možnost závažného ohrožení života a zahájena pouze, pokud očekávaný přínos převyšuje riziko jaterního poškození. 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 Farmakokinetické vlastnosti, Zvláštní skupiny pacientů, Porucha funkce jater).

Cystická fibróza

U pacientů s cystickou fibrózou bylo pozorováno kolísání terapeutických hladin itraconazolu při ustáleném dávkování perorálního roztoku 2,5 mg/kg 2x denně. Koncentrace v rovnovážném stavu > 250 ng/ml byly dosaženy přibližně u 50 % subjektů starších 16 let, avšak nikoli u pacientů mladších 16 let. Pokud se při léčbě perorálním roztokem SPORANOX nedostaví léčebná odpověď, je zapotřebí pacienta převést na alternativní léčbu.

Pediatrická populace

Vzhledem k omezeným klinickým údajům o použití perorálního roztoku SPORANOX u pediatrických pacientů lze přípravek podávat dětem pouze, pokud potenciální přínos léčby převyšuje možná rizika.

Starší osoby

Vzhledem k omezeným klinickým údajům o použití perorálního roztoku SPORANOX u starších pacientů lze přípravek podávat těmto pacientům pouze, 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).

Porucha funkce ledvin

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

Léčba pacientů se závažnou neutropenií

Perorální roztok SPORANOX nebyl sledován při léčbě orální a/nebo ezofageální kandidózy u pacientů se závažnou neutropenií. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem (viz bod 5.2) se nedoporučuje používat perorální roztok SPORANOX k zahájení léčby pacientů při bezprostředním riziku systémové kandidózy.

Ztráta sluchu

U pacientů léčených itraconazolem byla hlášeno přechodná nebo trvalá ztráta sluchu. Mnoho těchto hlášení zahrnovalo současné podávání chinidinu, které je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Ztráta sluchu se většinou vrátí k normálu po ukončení léčby, ale u některých pacientů může přetrvávat.

Neuropatie

V případě neuropatie, která může souviset s perorálním roztokem SPORANOX, má být léčba vysazena.

Zkřížená rezistence

Kmeny *Candida spp.* rezistentní na flukonazol nemohou být považovány za citlivé na itraconazol. U systémové kandidózy má být před zahájením léčby itraconazolem proveden test citlivosti.

Zaměnitelnost

Nedoporučuje se, aby SPORANOX perorální roztok byl používán zaměnitelně s jinými lékovými formami itraconazolu. Je to z důvodu lékové expozice, která je při užití stejné dávky přípravku vyšší u perorálního roztoku než u tobolek, při užití stejné dávky přípravku.

Potenciál k interakcím

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 je doporučeno je užívat s opatrností v kombinaci s itraconazolem, jsou uvedeny v bodech 4.3 a 4.5.

Pomocné látky se známým účinkem obsažené v perorálním roztoku SPORANOX

SPORANOX perorální roztok obsahuje 198 mg sorbitolu v jednom ml. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

SPORANOX perorální roztok obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

SPORANOX perorální roztok obsahuje 0,2 mg ethanolu v nejvyšší denní dávce 40 ml. Množství alkoholu v dávce 40 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

SPORANOX perorální roztok obsahuje 400 mg cyklodextrinu(ů) v jednom ml. Nejsou dostatečné údaje o účincích cyklodextrinů (CD) u dětí mladších 2 let. O poměru přínosů a rizik pro pacienta se proto má rozhodnout individuálně. Ve vysokých dávkách mohou cyklodextriny způsobit reverzibilní průjem.

SPORANOX perorální roztok obsahuje 104 mg propylenglykolu v jednom ml a nesmí se užívat během těhotenství, s výjimkou život ohrožujících případů, kdy potenciální přínos pro matku převáží možné poškození plodu (viz bod 4.3). SPORANOX perorální roztok se smí užívat během laktace pouze po posouzení očekávaného přínosu léčby oproti riziku spojenému s kojením. V případě pochybností nemá pacientka kojit (viz bod 4.6). Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let. Sledování je vyžadováno u pacientů s poškozením jater nebo ledvin, protože byly hlášeny nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Itraconazol je metabolizován převážně cytochromem CYP3A4. Jiné látky, které buď sdílejí tuto metabolickou dráhu, nebo mění aktivitu CYP3A4, mohou farmakokinetiku itraconazolu ovlivnit. Itraconazol je silný inhibitor CYP3A4, inhibitor P-glykoproteinu a proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP).

Itraconazol může modifikovat farmakokinetiku jiných látek, které sdílejí tuto metabolickou cestu nebo tyto cesty transportu proteinů.

Příklady léčiv, která mohou mít vliv na plasmatické koncentrace itrakonazolu jsou uvedeny v tabulce 1 níže podle třídy léčiva. Příklady léčiv, jejichž plasmatické hladiny mohou být itrakonazolem ovlivněny, jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Vzhledem k počtu interakcí nejsou potenciální změny bezpečnosti nebo účinnosti interagujících léčiv uvedeny. Více informací naleznete v informacích pro předepisování pro jednotlivá interagující léčiva.

Interakce popsané v těchto tabulkách jsou kategorizovány jako „Kontraindikováno“, „Nedoporučuje se“ nebo „Používat s opatrností“ při léčbě s itrakonazolem, s přihlédnutím k míře zvýšení koncentrace a bezpečnostnímu profilu interagujícího léčiva (další informace naleznete také v bodech 4.3 a 4.4). Interakční potenciál uvedených léčiv byl hodnocen na základě farmakokinetických studií itrakonazolu u člověka a/nebo farmakokinetických studií s jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) u člověka a/nebo na základě údajů *in vitro*:

- „Kontraindikováno“: léčivo se spolu s itrakonazolem a až dva týdny po vysazení itrakonazolu nesmí za žádných okolností podávat.
- „Nedoporučuje se“: používání léčiva je nutno se během léčby itrakonazolem a až dva týdny po jejím ukončení vyhnout, ledaže by přínosy převažovaly nad potenciálně zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Pokud se souběžnému užívání vyhnout nelze, doporučuje se klinické sledování známek nebo příznaků zesílených nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků souběžně podávaného léčiva, přičemž jeho dávkování by se mělo podle potřeby snížit nebo přerušit. Pokud je to vhodné, doporučuje se měřit plasmatické koncentrace souběžně podávaného léčiva.
- „Používat s opatrností“: pokud se léčivo podává souběžně s itrakonazolem, doporučuje se pečlivé sledování. Při souběžném podávání se doporučuje, aby pacienti byli pečlivě sledováni na známky a příznaky zesílených nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků interagujícího léčiva, přičemž jeho dávkování by se mělo podle potřeby snížit nebo přerušit. Pokud je to vhodné, doporučuje se měřit plasmatické koncentrace souběžně podávaného léčiva.

Interakce uvedené v těchto tabulkách byly charakterizovány ve studiích, které byly provedeny s doporučenými dávkami itrakonazolu. Rozsah interakcí však může záviset na podané dávce itrakonazolu. Při vyšší dávce nebo při kratším dávkovacím intervalu se může objevit silnější interakce. Extrapolace těchto zjištění na jiné dávkovací scénáře nebo jiná léčiva se musí provádět opatrně.

Při ukončení léčby klesnou plasmatické koncentrace itrakonazolu na téměř nedetekovatelné koncentrace během 7 až 14 dní, v závislosti na dávce a trvání léčby. U pacientů s jaterní cirhózou nebo u subjektů léčených inhibitory CYP3A4 může pokles koncentrací být ještě mírnější. To je obzvláště důležité při zahajování léčby léčivy, jejichž metabolizace je itrakonazolem ovlivněna (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Příklady léčiv, která mohou ovlivnit plasmatické koncentrace itrakonazolu, uvedené podle třídy

Léčivé přípravky (perorální [p.o.], jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) podle tříd	Očekávané/potenciální účinky na hladiny itrakonazolu (↑ = zvýšení; ↔ = beze změny; ↓ = snížení)	Klinická poznámka (další informace jsou uvedeny výše a také v bodech 4.3 a 4.4)
Antibakteriální látky k systémovému použití; antimykobakteriální látky		
Isoniazid	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že isoniazid snižuje koncentrace itrakonazolu.	Nedoporučuje se
Rifampicin p.o. 600 mg jednou denně	Itrakonazol: AUC ↓	Nedoporučuje se
Rifabutin p.o. 300 mg jednou denně	Itrakonazol: C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Nedoporučuje se
Ciprofloxacín p.o. 500 mg dvakrát denně	Itrakonazol: C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Používat s opatrností
Erythromycin 1 g	Itrakonazol: C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Používat s opatrností

Klarithromycin p.o. 500 mg dvakrát denně	Itrakonazol: C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Používat s opatrností
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že tato léčiva koncentrace itrakonazolu snižují.	Nedoporučuje se
Fenytoin p.o. 300 mg jednou denně	Itrakonazol: C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxyitakonazol: C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Nedoporučuje se
Cytostatika		
Idelalisib	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že idelalisib koncentrace itrakonazolu zvyšuje.	Používat s opatrností
Antivirotika k systémovému použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že tato léčiva koncentrace itrakonazolu zvyšují.	Kontraindikováno
Efavirenz 600 mg	Itrakonazol: C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxyitakonazol: C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Nedoporučuje se
Nevirapin p.o. 200 mg jednou denně	Itrakonazol: C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Nedoporučuje se
Kobicistat, Darunavir (potencovaný), Elvitegravir (potencovaný ritonavirem), Fosamprenavir (potencovaný ritonavirem), Ritonavir, Sachinavir (potencovaný ritonavirem)	I když to nebylo studováno přímo, předpokládá se, že tato léčiva koncentrace itrakonazolu zvyšují.	Používat s opatrností
Indinavir p.o. 800 mg třikrát denně	Koncentrace itrakonazolu: ↑	Používat s opatrností
Blokátory vápníkového kanálu		
Diltiazem	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že diltiazem koncentrace itrakonazolu zvyšuje.	Používat s opatrností
Léčiva na poruchy související s žaludeční kyselinou		
Antacida (hliník, vápník, hořčík nebo hydrogenuhličitan sodný), antagonisté H ₂ -receptoru (např. cimetidin, ranitidin), inhibitory protonové pumpy (např. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol: C _{max} ↓, AUC ↓	Používat s opatrností
Dýchací systém: další přípravky k léčbě dýchacího systému		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg dvakrát denně	Koncentrace itrakonazolu: ↓	Nedoporučuje se
Různé		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že třezalka tečkovaná koncentrace itrakonazolu snižuje.	Nedoporučuje se

Tabulka 2: Příklady léčiv, jejichž plasmatické koncentrace mohou být itrakonazolem ovlivněny, uvedeno podle tříd

Léčivé přípravky (perorální [p.o.], jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak)	Očekávané/potenciální účinky na hladiny léčiva (↑ = zvýšení; ↔ = beze změny; ↓ = snížení)	Klinická poznámka (Další informace jsou uvedeny výše a také v bodech 4.3 a 4.4)
--	---	---

podle tříd		
Analgetika; anestetika		
Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Eletriptan, fentanyl	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Nedoporučuje se
Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublingvální), kanabinoidy, methadon, sufentanil	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Oxykodon p.o. 10 mg,	Oxykodon p.o.: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4násobné	Používat s opatrností
Oxykodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxykodon i.v.: AUC ↑ 51%	Používat s opatrností
Antibakteriální látky k systémovému použití; antimykobakteriální látky; antimykotika k systémovému použití		
Isavukonazol	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace isavukonazolu zvyšuje.	Kontraindikováno
Bedachilin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace bedachilinu zvyšuje.	Nedoporučuje se
Rifabutin p.o. 300 mg jednou denně	Koncentrace rifabutinu: ↑ (rozsah není znám)	Nedoporučuje se
Klarithromycin p.o. 500 mg dvakrát denně	Koncentrace klarithromycinu: ↑	Používat s opatrností
Delamanid	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace delamanidu zvyšuje.	Používat s opatrností
Antiepileptika		
Karbamazepin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace karbamazepinu zvyšuje.	Nedoporučuje se
Protizánětlivé a antirevmatické přípravky		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam: C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Používat s opatrností
Anthelmintika; antiprotozoika		
Halofantrin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace halofantrinu zvyšuje.	Kontraindikováno
Artemether-lumefantrin, prazikvantel	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Chinin 300 mg	Chinin: C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Používat s opatrností
Antihistaminika k systémovému použití		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Ebastin 20 mg	Ebastin: C_{max} ↑ 2,5násobné, AUC ↑ 6,2násobné Karebastin: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1násobné	Nedoporučuje se

Bilastin, rupatadin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Cytostatika		
Irinotekan	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace irinotekanu a jeho aktivního metabolitu zvyšuje.	Kontraindikováno
Venetoklax	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace venetoklaxu zvyšuje.	Kontraindikováno u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií na počátku léčby venetoklaxem a během fáze titrace jeho dávky. V ostatních situacích se nedoporučuje, pokud přínosy nepřevažují nad riziky. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku venetoklaxu.
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab emtansin, vinka alkaloidy (např. vinflunin, vinorelbin)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje, s výjimkou kabazitaxelu a regorafenibu. Ohledně expozice kabazitaxelu nebyla změna statisticky významná, ale byla pozorována výrazná variabilita výsledků. Předpokládá se snížení AUC regorafenibu (odhadem podle aktivní části molekuly).	Nedoporučuje se
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib: C_{max} ↑ 3,2násobné, AUC ↑ 6,7násobné	Nedoporučuje se
Olaparib 100 mg	Olaparib: C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7násobné	Nedoporučuje se
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Nedoporučuje se
Alitretinoin (perorální), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoin (perorální)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Busulfan 1 mg/kg každých 6 h	Busulfan: C_{max} ↑, AUC ↑	Používat s opatrností
Gefitinib 250 mg	Gefitinib: 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Používat s opatrností
Antitrombotika		
Dabigatran, tikagrelor	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Nedoporučuje se
Cilostazol, kumariny (např. warfarin)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Antivirotika k systémovému použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)	Itraconazol může zvyšovat koncentrace paritapreviru.	Kontraindikováno

Elbasvir/grazoprevir, tenofovir alafenamid fumarát (TAF), tenofovir disoproxil fumarát (TDF)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Nedoporučuje se
Kobicistat, elvitegravir (potencovaný ritonavirem), glekaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sachinavir	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Indinavir p.o. 800 mg třikrát denně	Indinavir: $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow	Používat s opatrností
Kardiovaskulární systém (léčiva působící na renin-angiotensinový systém; antihypertenziva; betablokátory; blokátory vápníkového kanálu; srdeční terapie; diuretika)		
Bepidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (plicní hypertenze)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Aliskiren 150 mg	Aliskiren: $C_{max} \uparrow$ 5,8násobné, AUC \uparrow 6,5násobné	Kontraindikováno
Chinidin 100 mg	Chinidin: $C_{max} \uparrow$ 59%, AUC \uparrow 2,4násobné	Kontraindikováno
Felodipin 5 mg	Felodipin: $C_{max} \uparrow$ 7,8násobné, AUC \uparrow 6,3násobné	Nedoporučuje se
Riocigvát, tadalafil (plicní hypertenze)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Nedoporučuje se
Bosentan, diltiazem, guanfacin, Ostatní dihydropyridiny (např. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace bosentanu zvyšuje.	Používat s opatrností
Digoxin 0,5 mg	Digoxin: $C_{max} \uparrow$ 34%, AUC \uparrow 68%	Používat s opatrností
Nadolol 30 mg	Nadolol: $C_{max} \uparrow$ 4,7násobné, AUC \uparrow 2,2násobné	Používat s opatrností
Kortikosteroidy k systémovému použití; léčiva na obstrukční nemoci dýchacích cest		
Ciklesonid, salmeterol	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace salmeterolu a aktivního metabolitu ciklesonidu zvyšuje.	Nedoporučuje se
Budesonide INH 1 mg jedna dávka	Budesonid INH: $C_{max} \uparrow$ 65%, AUC \uparrow 4,2násobné; budesonid (ostatní formulace) \uparrow koncentrace	Používat s opatrností
Dexametazon i.v. 5 mg Dexametazon p.o. 4,5 mg	Dexametazon i.v.: $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow 3,3násobné Dexametazon p.o.: $C_{max} \uparrow$ 69%, AUC \uparrow 3,7násobné	Používat s opatrností
Flutikazon INH 1 mg dvakrát denně	Flutikazon INH: \uparrow Koncentrace	Používat s opatrností

Methylprednizolon 16 mg	Methylprednizolon p.o.: C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9násobné Methylprednizolon i.v.: AUC ↑ 2,6násobné	Používat s opatrností
Flutikazon nazální	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace nazálně podávaného flutikazonu zvyšuje.	Používat s opatrností
Léčiva používaná při cukrovce		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid: C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Používat s opatrností
Saxagliptin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace saxagliptinu zvyšuje.	Používat s opatrností
Gastrointestinální léčiva, včetně protiprůjmových látek, střevních protizánětlivých/protiinfekčních látek; antiemetika a léčiva proti nauze; léčiva proti zácpě; léčiva na funkční gastrointestinální poruchy		
Cisaprid, naloxegol	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7násobné, AUC ↑ 3,2násobné	Kontraindikováno
Aprepitant, loperamid, netupitant	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace aprepitantu zvyšuje.	Používat s opatrností
Imunosupresiva		
Sirolimus (rapamycin)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace sirolimu zvyšuje.	Nedoporučuje se
Cyklosporin, takrolimus	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace cyklosporinu zvyšuje.	Používat s opatrností
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg jednou denně	Takrolimus i.v.: ↑ koncentrace	Používat s opatrností
Lipidy modifikující látky		
Lomitapid	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace lomitapidu zvyšuje.	Kontraindikováno
Lovastatin 40 mg	Lovastatin: C_{max} ↑ 14,5->20násobné, AUC ↑ >14,8 - >20násobné Kyselina lovastatinová: C_{max} ↑ 11,5-13násobné, AUC ↑ 15,4-20násobné	Kontraindikováno
Simvastatin 40 mg	Kyselina simvastatinová: C_{max} ↑ 17násobné, AUC ↑ 19násobné	Kontraindikováno
Atorvastatin	Kyselina atorvastatinová: C_{max} ↔ až ↑ 2,5násobné, AUC ↑ 40% až 3násobné	Nedoporučuje se
Psychoanaleptika; psycholeptika (např. antipsychotika, anxiolytika a hypnotika)		
Lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Midazolam (perorální) 7,5 mg	Midazolam (perorální): C_{max} ↑ 2,5 až 3,4násobné, AUC ↑ 6,6 až 10,8násobné	Kontraindikováno
Triazolam 0,25 mg	Triazolam: C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindikováno
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam: C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8násobné	Používat s opatrností
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol: C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Používat s opatrností
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam: C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6násobné	Používat s opatrností

Buspiron 10 mg	Buspiron: C_{max} ↑ 13,4násobné, AUC ↑ 19,2násobné	Používat s opatrností
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: ↑ koncentrace; I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace midazolamu po orálním podání zvyšuje.	Používat s opatrností
Risperidon 2-8 mg/den	Risperidon a aktivní metabolit: ↑ koncentrace	Používat s opatrností
Zopiklon 7,5 mg	Zopiklon: C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Používat s opatrností
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Respirační systém: jiné přípravky k léčbě respiračního systému		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg dvakrát denně	Ivakaftor: C_{max} ↑ 3,6násobné, AUC ↑ 4,3násobné Lumakaftor: C_{max} ↔, AUC ↔	Nedoporučuje se
Ivakaftor	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace ivakaftoru zvyšuje.	Používat s opatrností
Pohlavní hormony a modulatory pohlavního systému; jiná gynekologika		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností
Urologika		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Kontraindikováno
Fesoterodin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace aktivního metabolitu, 5-hydroxymethyltolterodinu, zvyšuje.	Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin nebo jater: Kontraindikováno Mírná porucha funkce ledvin nebo jater: souběžnému použití je nutno se vyhnout Běžná porucha funkce ledvin nebo jater: Používat s opatrností při maximální dávce fesoterodinu 4 mg.
Solifenacin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace solifenacinu zvyšuje.	Závažná porucha funkce ledvin: Kontraindikováno Středně závažná nebo závažná porucha funkce jater: Kontraindikováno U všech ostatních pacientů používat s opatrností při maximální dávce solifenacinu 5 mg.
Vardenafil	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace vardenafilu zvyšuje.	Kontraindikováno u pacientů starších než 75 let; jinak se nedoporučuje.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektilní dysfunkce a benigní hyperplázie prostaty), tamsulosin, tolterodin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Nedoporučuje se
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektilní dysfunkce)	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace těchto léčiv zvyšuje.	Používat s opatrností

Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin: C_{max} ↑ 2násobné, AUC ↑ 2násobné N-desethyloxybutynin: C_{max} ↔, AUC ↔ Po transdermálním podání: I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace oxybutyninu po transdermálním podání zvyšuje.	Používat s opatrností
Různá léčiva a další látky		
Kolchicin	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace kolchicinu zvyšuje.	Kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. U ostatních pacientů se nedoporučuje.
Eliglustat	I když to nebylo studováno přímo, předpokládá se, že itraconazol koncentrace eliglustatu zvyšuje.	Kontraindikováno u pomalých metabolizátorů (PM) CYP2D6. Kontraindikováno u středně rychlých (IM) nebo rychlých metabolizátorů (EM) CYP2D6, kteří užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6. U IM a EM CYP2D6 používat s opatrností. U EM CYP2D6 s mírnou poruchou funkce jater je nutno zvážit dávku eliglustatu 84 mg/den.
Cinacalcet	I když to nebylo studováno přímo, je pravděpodobné, že itraconazol koncentrace cinacalcetu zvyšuje.	Používat s opatrností

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

SPORANOX perorální roztok nesmí být užíván v těhotenství kromě život ohrožujících situací, kdy potenciální přínos pro matku převyší možné riziko poškození plodu (viz bod 4.3).

Ve studiích se zvířaty prokázal itraconazol reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Informace o užívání přípravku SPORANOX během těhotenství jsou omezené. V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny případy kongenitálních abnormalit zahrnujících skeletální, urogenitální, kardiovaskulární a oftalmologické malformace včetně chromozomálních a mnohočetných malformací. Kauzální vztah s přípravkem SPORANOX nebyl prokázán.

Epidemiologické údaje o použití přípravku SPORANOX během prvního trimestru gravidity - většinou u krátkodobě léčené vulvovaginální kandidózy - nnesvědčí o zvýšeném riziku malformací ve srovnání s kontrolními subjekty, které nebyly podrobeny žádné známé teratogenní látce. U modelu u potkanů bylo prokázáno, že itraconazol prochází placentou.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku, které užívají perorální roztok SPORANOX mají používat antikoncepční opatření. V účinných antikoncepčních opatřeních je nezbytné pokračovat až do příští menstruace po ukončení léčby přípravkem SPORANOX. U těchto žen mají být pravidelně monitorovány jaterní funkce až do ukončení léčby.

Kojení

Velmi malé množství itraconazolu je vylučováno do mateřského mléka. Očekávaný prospěch léčby perorálním roztokem SPORANOX má být proto posouzen oproti možnému riziku kojení. V případě pochybností nemá pacientka kojít.

Fertilita

Viz *Neklinické informace* týkajících se informací o fertilitě zvířat relevantní k itraconazolu a hydroxypropyl-beta-cyklodextrinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S přípravkem nebyly provedeny studie účinku na řízení a obsluhování strojů. V některých případech se mohou objevit nežádoucí účinky jako závratě, poruchy zraku a ztráta sluchu (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Toto je třeba vzít v úvahu při řízení a obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Bezpečnost perorálního roztoku SPORANOX byla hodnocena u 889 pacientů, v šesti dvojitě zaslepených a čtyřech otevřených klinických studiích. 624 pacientů z 889 léčených perorálním roztokem SPORANOX ve dvojitě zaslepených klinických studiích. Všechny 889 pacientů užívalo minimálně jednu dávku perorálního roztoku SPORANOX k léčbě orofaryngeálních a ezofageálních kandidóz a poskytlo bezpečnostní údaje. Nežádoucí účinky (ADR) hlášené u $\geq 1\%$ pacientů užívajících perorální roztok SPORANOX v těchto klinických studiích jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených perorálním roztokem SPORANOX v 10 klinických studiích s incidencí $\geq 1\%$	
Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	SPORANOX perorální roztok % (N=889)
Poruchy nervového systému	
Bolest hlavy	3,6
Dysgeuzie	1,5
Závrať	1,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	1,8
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	9,1
Nauzea	8,2
Zvracení	5,2
Abdominální bolest	4,5
Dyspepsie	1,0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Vyrážka	2,5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Pyrexie	5,2

Nežádoucí účinky hlášené u $<1\%$ pacientů léčených perorálním roztokem SPORANOX v těchto klinických studiích jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u $<1\%$ pacientů léčených perorálním roztokem SPORANOX v 10 klinických studiích	
Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Leukopenie	
Trombocytopenie	

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u <1% pacientů léčených perorálním roztokem SPORANOX v 10 klinických studiích
Poruchy imunitního systému
Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy
Hypokalemie
Poruchy nervového systému
Hypestézie
Periferní neuropatie
Parestézie
Poruchy ucha a labyrintu
Tinnitus
Srdeční potíže
Srdeční selhání
Gastrointestinální potíže
Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest
Jaterní selhání
Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň
Pruritus
Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň
Artralgie
Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu
Menstruační potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Edém

Pediatriká populace

Bezpečnost perorálního roztoku SPORANOX byla hodnocena u 250 pacientů ve věku od 6 měsíců do 14 let, kteří se účastnili pěti otevřených klinických studií. Tito pacienti užívali minimálně jednu dávku perorálního roztoku SPORANOX pro léčbu plísnových infekcí a poté poskytli údaje.

Na základě sběru údajů z těchto klinických studií byly často hlášené nežádoucí účinky (ADR) u pediatrických pacientů: zvracení (36,0 %), pyrexie (30,8 %), průjem (28,4 %), záněty sliznice (23,2 %), vyrážka (22,8 %), abdominální bolest (17,2 %), nauzea (15,6 %), hypertenze (14,0 %) a kašel (11,2 %). Všeobecně byly nežádoucí účinky u pediatrické populace podobné těm, jaké byly pozorované u dospělých jedinců, ale incidence je u pediatrické populace vyšší.

Postmarketingové sledování

Nežádoucí účinky identifikované během postmarketingového sledování s přípravkem SPORANOX (všechny lékové formy) jsou uvedeny v Tabulce 3, frekvence jsou stanoveny podle následující konvence:

velmi časté $\geq 1/10$;

časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$;

méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$;

vzácné $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$;

velmi vzácné $< 1/10\ 000$,

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

(Hlášení četnosti výskytu nežádoucích účinků je založeno na spontánních hlášeních a nepředstavuje přesnější odhad incidence, které mohou být získány z klinických a epidemiologických studií.)

Tabulka 2: Postmarketingové hlášení nežádoucích účinků	
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Méně časté</i>	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
<i>Není známo</i>	Sérová choroba, angioneurotický edém, anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Méně časté</i>	Hypokalemie
<i>Není známo</i>	Hypertriacylglycerolemie
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Bolest hlavy
<i>Méně časté</i>	Periferní neuropatie* závratě
<i>Není známo</i>	Parestézie, hypestézie, třes
Poruchy oka	
<i>Méně časté</i>	Poruchy vidění včetně rozmazaného vidění a diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Není známo</i>	Tinnitus, přechodná nebo trvalá ztráta sluchu*
Srdeční poruchy	
<i>Není známo</i>	Městnavé srdeční selhání*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Časté</i>	Dyspnoe
<i>Není známo</i>	Plicní edém
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Abdominální bolest, zvracení, nauzea, průjem, dysgeuzie
<i>Méně časté</i>	Dyspepsie, zácpa
<i>Není známo</i>	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Časté</i>	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
<i>Méně časté</i>	Hepatitida, hyperbilirubinemie
<i>Není známo</i>	Závažná hepatotoxicita (včetně některých fatálních případů akutního selhání jater)*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
<i>Časté</i>	Vyrážka
<i>Méně časté</i>	Svědění
<i>Není známo</i>	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná ekzematózní pustulóza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, kopřivka, alopecie, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
<i>Není známo</i>	Myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Není známo</i>	Polakisurie, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Není známo</i>	Menstruační poruchy, erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Pyrexie
Méně časté	Otok

* viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Příznaky a známky

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

Léčba

V případě předávkování je nutné přistoupit k podpůrným opatřením. Itraconazol nelze odstranit hemodialýzou. Specifické antidotum není k dispozici.

Ke zjištění nejnovějších doporučení k léčbě předávkování se doporučuje kontaktovat toxikologické středisko.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémové použití, triazolové deriváty

ATC kód: J02AC02

Mechanismus účinku

Studie *in vitro* prokázaly, že itraconazol narušuje v buňkách mikromycet syntézu ergosterolu.

Ergosterol představuje životně důležitou membránovou komponentu mykotických buněk. Narušení jeho syntézy vede v konečném důsledku k antimykotickému účinku.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky itraconazolu a triazolů je všeobecně špatně pochopený.

Farmakodynamické účinky

Mikrobiologie

Itraconazol, triazolový derivát, vykazuje široké spektrum účinnosti.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty pro itraconazol byly stanoveny podle hraničních hodnot antimykotik Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), verze 10.0, platné od 2020-02-04.

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraniční hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)	
	≤ S (citlivý)	> R (rezistentní)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125

<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

V současné době není dostatek důkazů ke stanovení klinických hraničních hodnot pro *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* a druhově nespecifických hraničních hodnot pro rod *Candida*.

V současné době není dostatek důkazů ke stanovení klinických hraničních hodnot pro *Aspergillus niger*^{4,5} a druhově nespecifických hraničních hodnot pro *Aspergillus* spp.⁵.

¹ U pacientů léčených na mykotické infekce se doporučuje sledování minimálních koncentrací azolu.

² Oblast technické nejistoty (ATU) je 2. Uveďte jako R s následujícím komentářem: „V některých klinických situacích (neinvazivní formy infekce) lze itraconazol použít za předpokladu, že je zajištěna dostatečná expozice“.

³ Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro tyto druhy jsou obecně vyšší než pro *C. albicans*.

⁴ Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro tyto druhy jsou obecně o jedno dvojnásobné ředění vyšší než pro *A. fumigatus*.

⁵ Hodnoty MIC pro izoláty *A. niger* a *A. versicolor* jsou obecně vyšší než hodnoty MIC pro *A. fumigatus*. Není známo, zda se to promítá do horší klinické odpovědi.

Interpretační hraniční hodnoty pro itraconazol pro druhy rodu *Candida* a pro vláknité mikromycety, metodou Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2. vydání, 2020, nebyly stanoveny.

Studie *in vitro* prokazují, že itraconazol inhibuje růst širokého spektra plísní patogenních pro člověka obvykle v koncentracích $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. K nim patří:

Candida spp. (včetně *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, a *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., včetně *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* a *Trichosporon* spp. Itraconazol také prokazují *in vitro* účinek proti *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. a různé další kvasinky a plísně.

Candida Krusei, *Candida glabrata* a *Candida guilliermondii* jsou všeobecně nejméně susceptibilní druhy *Candida*, včetně některých izolátů, které *in vitro* vykazují průkaznou rezistenci k itraconazolu.

Hlavní druhy plísní, které nejsou inhibovány itraconazolem, jsou *Zygomycetes* (např. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. a *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. a *Scopulariopsis* spp.

Ukazuje se, že rezistence k azolům se vyvíjí pomalu a je často výsledkem několika genetických mutací. Popsaný mechanismus zahrnuje nadměrnou expresi ERG11, který kóduje cílový enzym 14-alfa-demethylázu, bodové mutace v ERG11 vedoucí ke snížené cílové afinitě a/nebo nadměrnou expresi přenašeče vedoucí ke zvýšenému efluxu. Zkřížená rezistence mezi jednotlivými azoly byla pozorována v rámci *Candida* spp., přestože rezistence k jednomu azolu neznámá nutně rezistenci k ostatním azolům. Byly hlášeny kmeny *Aspergillus fumigatus* rezistentní k itraconazolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické údaje

Vrcholových plazmatických koncentrací itraconazolu je dosaženo za 2,5 hod po podání perorálního roztoku. Itraconazol je podroben rozsáhlé jaterní metabolizaci na četné metabolity. 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} a AUC 4krát až 7krát vyššími, než ty co byly pozorované po jednorázovém podání. Rovnovážného stavu s hodnotami c_{max} 2,0 $\mu\text{g/ml}$ je dosaženo po perorálním podání 200 mg 1x denně. Výsledný biologický poločas

itakonazolu je obecně 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 následně po intravenózním podání je 278 ml/min. Celková průměrná plazmatická clearance itakonazolu klesá ve vysokých dávkách díky saturačnímu mechanismu jaterního metabolismu.

Absorpce

Po podání perorálního roztoku je itakonazol rychle absorbován. Vrcholových plazmatických koncentrací itakonazolu je dosaženo za 2,5 hodiny po podání perorálního roztoku na lačno. Pozorovaná absolutní biologická dostupnost itakonazolu je v nasyceném stavu přibližně 55 % a zvyšuje se o 30 % při užití nalačno.

Expozice itakonazolu je vyšší u perorálního roztoku než u tobolek, jestliže jsou užívány stejné dávky (viz bod 4.4).

Distribuce

Většina itakonazolu přítomného v plazmě je vázána na plazmatické proteiny (99,8 %), hlavní vazebnou složkou je albumin (99,6 % pro hydroxylované metabolity). Itakonazol vykazuje rovněž značnou afinitu k lipidům. Pouze 0,2 % itakonazolu přítomného v plazmě se vyskytuje ve volné formě. Itakonazol je distribuován do rozsáhlého kompartmentu (> 700 l), což svědčí o extenzivní distribuci do tkání: koncentrace v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a ve svalech byly nalezeny 2 - 3x vyšší než odpovídající plazmatické koncentrace, vychytávání v keratinových tkáních, zvláště v kůži, je až 4x vyšší než v plazmě. Koncentrace v mozkomíšní tekutině jsou daleko nižší než v plazmě, ale byla dokázána účinnost proti infekcím přítomným v mozkomíšní tekutině

Metabolismus

Itakonazol je extenzivně metabolizován játry na velký počet metabolitů. Ze studií *in vitro* vyplývá, že hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus itakonazolu je CYP3A4.

Hlavním metabolitem je hydroxy-itakonazol, který má *in vitro* antimykotický účinek srovnatelný s itakonazolem; plazmatické koncentrace těchto metabolitů jsou přibližně dvojnásobné než u itakonazolu.

Vylučování

Itakonazol je vylučován především ve formě neúčinných metabolitů močí (35 %) a stolicí (54 %). Renální vylučování itakonazolu a jeho aktivního metabolitu hydroxy – itakonazolu představuje méně než 1 % intravenózní dávky. Na základě perorální radioaktivně značené dávky, se pohybuje exkrece nezměněného léčiva stolicí v rozmezí 3 % až 18 % dávky.

Redistribuce itakonazolu z keratinových tkání se zdá být zanedbatelnou, eliminace z těchto tkání je závislá na epidermální regeneraci. Na rozdíl od plazmy přetrvávají koncentrace v kůži 2 - 4 týdny po ukončení 4týdenní léčby a v nehtovém keratinu - kde může být itakonazol prokázán již 1 týden po zahájení léčby - přetrvávají nejméně 6 měsíců po ukončení tříměsíční léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Itakonazol je metabolizován převážně v játrech. Studie farmakokinetiky byly provedeny u 6 zdravých jedinců a u 12 pacientů s cirhózou, kterým bylo podáno jednorázově 100 mg itakonazolu ve formě tobolek. Statisticky významné snížení c_{max} (o 47 %) a dvojnásobné zvýšení eliminačního poločasu itakonazolu (37 versus 16 hodin) bylo zaznamenáno u pacientů s cirhózou ve srovnání se zdravými jedinci. Nicméně celková expozice itakonazolu založená na AUC byla stejná u pacientů s cirhózou a zdravých subjektů. U pacientů s cirhózou nejsou k dispozici údaje o dlouhodobém užívání itakonazolu (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

O perorálním užívání itakonazolu pacienti s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. Studie farmakokinetiky byly provedeny s jednou 200 mg dávkou itakonazolu (čtyři 50mg tablety),

kteřá byla podávána třem skupinám pacientů s poruchou funkce ledvin (uremie: n=7; hemodialýza: n=07; kontinuální ambulantní peritoneální dialýza: n=5). U pacientů s uremií s průměrnou clearancí kreatininu $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, 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 se střední (definováno v této studii jako CrCl 50-79 ml/min), mírnou (definováno v této studii jako CrCl 20-49 ml/min), a vážnou 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 snižená u pacientů s mírným a vážným 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 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 nebo intravenózním roztokem. Individuální dávky kapslí 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 v jedné dávce. 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.

Hydroxypropyl-beta-cyklodextrin

Perorální biologická dostupnost hydroxypropyl-beta-cyklodextrinu je dána rozpustností itrakonazolu v perorálním roztoku je průměrně nižší než 0,5 % a je podobná jako u samostatného hydroxypropyl-beta-cyklodextrinu. Tato nízká biologická dostupnost hydroxypropyl-beta-cyklodextrinu není změněna přítomností potravy a je podobná po jednorázovém a opakovaném podávání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Itrakonazol

Itrakonazol byl testován standardním souborem preklinických studií.

Studie akutní toxicity itrakonazolu po perorálním podání u myší, laboratorních potkanů, morčat a psů naznačují široké bezpečnostní rozmezí (3- až 16násobek maximální doporučené dávky u člověka [Maximum Recommended Human Dose – MRHD], založené na mg/m^2).

Studie (sub)chronické toxicity po perorálním podání u laboratorních potkanů a psů byly zaměřeny na některé cílové orgány nebo tkáně: kůru nadledvin, játra a mononukleární fagocytární systém a rovněž na poruchy lipidového metabolismu projevující se přítomností xantomových buněk v různých orgánech.

Histologická vyšetření kůry nadledvin prokázala u potkanů při vysokých dávkách, 40 a 80 mg/kg/den (1- a 2násobek MRHD založené na mg/m^2) reverzibilní otok s buněčnou hypertrofií retikulární a fascikulární zóny, někdy doprovázené ztenčením glomerulární zóny. Při vysokých dávkách byly nalezeny reverzibilní jaterní změny. Mírné změny byly pozorovány v sinusoidních buňkách a byla pozorována vakuolizace hepatocytů, která svědčí o buněčné dysfunkci, avšak bez zjevné hepatitidy nebo hepatické nekrózy. Histologické změny mononukleárního fagocytárního systému jsou charakterizovány zejména makrofágy se zvýšeným bílkovinným materiálem v různých

parenchymatózních tkáních. Nicméně zdá se, že tato zjištění mají nízkou relevanci pro předpokládané klinické použití.

Po dlouhodobém podávání itraconazolu juvenilním psům byla pozorována všeobecně nižší kostní minerální denzita (žádná toxicita nebyla pozorována do dávky 20 mg/kg (2násobek MRHD založené na mg/m²).

Ve třech toxikologických studiích s laboratorními potkany vyvolal itraconazol kostní defekty. Vyvolané defekty zahrnují sníženou aktivitu kostních plotének, ztenčení zona compactata dlouhých kostí a zvýšení kostní fragility.

Neklinické údaje o itraconazolu neodhalily žádné náznaky genové toxicity, primární karcinogenity ani zhoršení fertility.

Karcinogenita a mutagenita

Itraconazol není primárním karcinogenem u laboratorních potkanů v dávkách do 20 mg/kg nebo u myší v dávkách do 80 mg/kg. U samců laboratorních potkanů se však vyskytla vyšší incidence sarkomu měkkých tkání, která je přičítána zvýšení nenádorových chronických zánětlivých reakcí pojivové tkáně jako důsledku zvýšených hladin cholesterolu a cholesterolóze pojivové tkáně. Nebyly zjištěny známky mutagenního potenciálu itraconazolu.

Reprodukční toxikologie

Bylo zjištěno, že itraconazol vyvolává u potkanů a myší v dávkách 40, 80 a 160 mg/kg (0,5-, 1- a 4násobek MRHD založené na mg/m²) na dávkách závislé zvýšení toxicity pro matku, embryotoxicity a teratogenity. U potkanů sestávala teratogenita z velkých kosterních defektů; u myší sestávala z encefalokély a makroglosie. U králíků nebyly do dávky 80 mg/kg (4násobek MRHD založené na mg/m²) žádné teratogenní účinky zjištěny.

Fertilita

V průběhu léčby itraconazolem nebylo zjištěno primární ovlivnění fertility.

Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-β-CD) - hydroxypropylbetadex

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů prokázaly široké rozmezí bezpečnosti po perorálním i intravenózním podání HP-β-CD. Většina účinků byla ve skutečnosti adaptivní (histologické změny v urinárním traktu, změkčení stolice vzhledem k osmotické retenci vody v tlustém střevě, aktivace mononukleárního fagocytárního systému) a vykazovala dobrou reverzibilitu. Nepatrné jaterní změny byly prokázány při 30x vyšších dávkách HP-β-CD než navrhovaných pro člověka.

Perorální podávání juvenilním bíglům při dávkách HP-β-CD na 1200 mg/kg po dobu až 13 týdnů se 4týdenní rekonvalescencí bylo klinicky dobře tolerováno bez žádných účinků zaznamenaných ve srovnání s kontrolními zvířaty v laboratoři nebo s histopatologickým vyšetřením.

Karcinogenita a mutagenita

Ve studii u myší nebyla prokázána žádná primární karcinogenita.

Při studiu karcinogenity u laboratorních potkanů byla prokázána zvýšená incidence neoplazmatického bujení v tlustém střevě (5 000 mg/kg/den) a v exokrinních buňkách pankreatu (od 500 mg/kg/den).

Ve srovnání k tělesnému povrchu odpovídá expozice HP-β-CD člověku, při doporučeném klinickém dávkování perorálního roztoku SPORANOX, přibližně 1,7násobku expozice nejnižší dávky ve studii karcinogenity u laboratorních potkanů při dávkách 500 mg/kg/den.

Mírně zvýšený výskyt adenokarcinomu tlustého střeva spojený s hypertrofickými /hyperplastickými zánětlivými změnami střevní sliznice způsobené zvýšenou osmolalitou HP-β-CD, je považován za méně klinicky relevantní.

Vznik pankreatických tumorů je podmíněn mitogenní aktivitou cholecystokininu u laboratorních potkanů. To nebylo prokázáno při studiu karcinogenity u myši ani ve 12měsíční studii u psů ani ve dvouleté studii u samic opic makaků obecných. Mitogenní aktivita cholecystokininu nebyla prokázána u člověka. Nicméně klinická relevance těchto zjištění není použitelná.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex, sorbitol 70% nekrystalizující, propylenglykol (E 1520), třešňové aroma 1 (obsahuje propylenglykol (E 1520) a ethanol) a třešňové aroma 2 (obsahuje propylenglykol (E 1520)), karamel, dihydrát sodné soli sacharinu, koncentrovaná kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (k úpravě pH), čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky v originálním balení,
1 měsíc po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

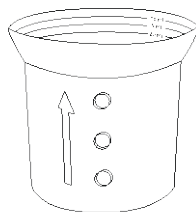
Hnědá skleněná lahvička o obsahu 150 ml s pojistným šroubovacím uzávěrem (polypropylen/LDPE), plastovým krytem s odměrkou (2,5 ml, 5 ml, 10 ml), krabička.

Velikost balení: 150 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

SPORANOX perorální roztok je opatřen bezpečnostním uzávěrem proti otevření lahvičky dětmi. Lahvičku lze otevřít takto: zatlačit plastový šroubovací klobouček směrem dolů a současně jím otáčet proti směru hodinových ručiček.

Spolu s perorálním roztokem přípravku SPORANOX je dodávána dávkovací odměrka. Použijte odměrku tak, jak je umístěna na lahvičce. Ujistěte se, že část odměrky s vyznačenou stupnicí (ta, která přiléhá nejméně k lahvičce) je směrem vzhůru; to je část odměrky, kterou máte naplnit. Pokud šipka po straně směřuje vzhůru, správná strana je nahoře.



Výdej přípravku vázán na lékařský předpis.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

26/1097/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.11. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 28.1.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 11. 2022