

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

SPORANOX
100 mg kapsuly

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Kapsula

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sporanox je indikovaný na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Onychomykózy spôsobené dermatofytmi a/alebo kvasinkami									
Onychomykózy Pulzná liečba					Dávka a trvanie liečby				
					Pulzná liečba pozostáva z dvoch kapsúl dvakrát denne (200 mg dvakrát denne) počas 1 týždňa. Dve pulzné liečby sa odporúčajú pri infekciách nechtov na rukách a tri pulzné liečby pri infekciách nechtov na nohách. Pulzné liečby sú vždy oddelené 3-týždňovým intervalom bez liečby. Klinická odpoveď sa stane evidentnou po odrastení nechta, ktoré nasleduje po ukončení liečby.				
Lokalizácia onychomykózy	Týždeň 1	Týždeň 2	Týždeň 3	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6	Týždeň 7	Týždeň 8	Týždeň 9
Infekcie nechtov na nohách s infekciou alebo bez infekcie nechtov na rukách	Pulz 1	bez užívania itraconazolu			Pulz 2	bez užívania itraconazolu			Pulz 3
Len infekcie nechtov na rukách	Pulz 1	bez užívania itraconazolu			Pulz 2				
Onychomykózy Kontinuálna liečba					Dávka		Trvanie liečby		
Onychomykóza nechtov na nohách s postihnutím alebo bez postihnutia nechtov na rukách					200 mg jedenkrát denne		3 mesiace		

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

Systemové mykózy			
Indikácie	Dávka	Priemerné trvanie liečby¹	Poznámky
Aspergilóza	200 mg 1-krát za deň	2 – 5 mesiacov	Pri invazívnom alebo diseminovanom ochorení zvýšenie dávky na 200 mg 2-krát za deň
Kandidóza	100 – 200 mg 1-krát za deň	3 týždne – 7 mesiacov	Pri invazívnom alebo diseminovanom ochorení zvýšenie dávky na 200 mg 2-krát za deň
Non-meningeálna kryptokokóza	200 mg 1-krát za deň	2 mesiace – 1 rok	
Kryptokoková meningitída	200 mg 2-krát za deň	2 mesiace – 1 rok	Udržiavacia liečba: pozri časť 4.4
Histoplazmóza	200 mg 1-krát za deň až 200 mg 2-krát za deň	8 mesiacov	
Blastomykóza	100 mg 1-krát za deň až 200 mg 2-krát za deň	6 mesiacov	
Lymfokutánná a kutánná sporotrichóza	100 mg alebo 200 mg 1-krát za deň (lokalizované lézie) alebo 200 mg 2-krát za deň (extenzívne lézie)	3 mesiace až 6 mesiacov	
Liečba extrakutánnej sporotrichózy	200 mg 2-krát za deň	12 mesiacov	
Parakocidioidomykóza	100 mg 1-krát za deň	6 mesiacov	Údaje o účinnosti liečby parakocidioidomykózy kapsulami Sporanox v uvedenom dávkovaní nie sú k dispozícii pre pacientov s AIDS.
Chromomykóza	100 – 200 mg 1-krát za deň	6 mesiacov	
¹ Trvanie liečby má byť upravené podľa klinickej odpovede.			

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

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

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na srdce

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

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

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

Blokátory kalciového kanála môžu mať negatívny inotropný efekt, ktorý môže potencovať takýto efekt itrakonazolu. Itrakonazol môže inhibovať metabolizmus blokátorov kalciového kanála. Preto je potrebná zvýšená opatnosť pri súčasnom podávaní itrakonazolu a blokátorov kalciového kanála.

Potenciál interakcií

Súčasné podávanie určitých liekov s itrakonazolom môže viesť k zmenám v účinnosti itrakonazolu a/alebo súčasne podávaného lieku, k život ohrozujúcim účinkom a/alebo k náhlej smrti. Lieky, ktoré sú kontraindikované, ktorých použitie sa neodporúča alebo sa odporúča opatnosť pri ich použití v kombinácii s itrakonazolom, sú uvedené v časti 4.5.

Skrížená hypersenzitivita

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

Neuropatia

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

Strata sluchu

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

Skrížená rezistencia

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

Zameniteľnosť

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

Účinky na pečeň

V súvislosti s užívaním Sporanoxu sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady závažnej hepatotoxicity, vrátane niekoľkých smrteľných prípadov akútneho zlyhania pečene. Väčšinu týchto prípadov tvorili pacienti s preexistujúcim ochorením pečene, liečení pre systémové indikácie, s inými významnými ochoreniami a/alebo užívali iné hepatotoxické lieky. Niektorí pacienti nemali žiadne zvyčajné rizikové faktory ochorenia pečene. Niektoré z týchto prípadov boli pozorované počas prvého mesiaca liečby, časť z nich počas prvého týždňa. U pacientov liečených Sporanoxom sa má zväžiť monitorovanie hepatálnych funkcií. Pacienti majú byť poučení, aby urýchlene oznámili svojmu lekárovi prejavy a príznaky podozrenia na hepatitídu ako sú: anorexia, nauzea, vomitus, únava, bolesti brucha alebo tmavý moč. U týchto pacientov sa odporúča okamžite ukončiť liečbu a vyšetriť hepatálne funkcie.

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Potrebná je opatnosť, ak sa tento liek podáva tejto skupine pacientov. Pri používaní

itakonazolu sa odporúča starostlivo sledovať pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri rozhodovaní o začatí liečby inými liekmi metabolizovanými CYP3A4 sa odporúča vziať do úvahy predĺžený polčas eliminácie itakonazolu, ktorý bol pozorovaný v jednej klinickej štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou itakonazol kapsúl u pacientov s cirhózou.

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

Znížená acidita žalúdka

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

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Imunodeficientní pacienti

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

Pacienti so systémovými mykózami bezprostredne ohrozujúcimi život

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

Pacienti s AIDS

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

Cystická fibróza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Itrakonazol je metabolizovaný prevažne prostredníctvom cytochrómu CYP3A4. Iné látky, ktoré sa metabolizujú tým istým spôsobom alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať farmakokinetiku itrakonazolu. Podobne itrakonazol môže modifikovať farmakokinetiku iných látok, ktoré sa metabolizujú tou istou metabolickou cestou. Itrakonazol je silným inhibítorom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Pri súčasnej medikácii sa odporúča vziať do úvahy príslušné informácie o spôsobe metabolizmu a možná potreba úpravy dávky.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatickú koncentráciu itrakonazolu

Liečivá, ktoré znižujú žalúdočnú aciditu (napr. liečivá neutralizujúce kyselinu ako napríklad hydroxid hlinitý, alebo supresory sekrécie kyseliny ako napríklad H₂-antagonisty a inhibítory protónovej pumpy) zhoršujú absorpciu itrakonazolu z kapsúl s obsahom itrakonazolu. Odporúča sa, aby sa tieto liečivá používali s opatrnosťou pri súčasnom podávaní kapsúl s obsahom itrakonazolu:

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

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

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

Súčasné podávanie itrakonazolu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 môže znižovať biologickú dostupnosť itrakonazolu a hydroxy-itrakonazolu do takej miery, že môže byť znížená účinnosť. Príklady zahŕňajú:

Antiinfektíva: izoniazid, rifabutín (pozri tiež *Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom*), rifampicín.

Antikonvulzíva: karbamazepín (pozri tiež *Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom*), fenobarbital, fenytoín

Antivirotiká: efavirenz, nevirapín

Preto sa podávanie silných induktorov enzýmov CYP3A4 s itrakonazolom neodporúča. Odporúča sa, aby sa tieto liečivá nepoužívali 2 týždne pred liečbou itrakonazolom a počas nej, pokiaľ prínosy neprevážia riziko potenciálneho zníženia účinnosti itrakonazolu. Po súčasnom podaní sa odporúča monitorovať antifungálnu aktivitu a ak je potrebné, zvýšiť dávku itrakonazolu.

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu itrakonazolu

Silné inhibítory CYP3A4 môžu zvýšiť biologickú dostupnosť itrakonazolu. Príklady zahŕňajú:

Antiinfektíva: ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín

Antivirotiká: darunavir posilnený ritonavírom, fosamprenavir posilnený ritonavírom, indinavir (pozri tiež *Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom*), ritonavir (pozri tiež *Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom*) a telaprevir.

Odporúča sa, aby sa tieto liečivá používali s opatrnosťou, keď sa podávajú súčasne s itrakonazol kapsulami. Odporúča sa, aby u pacientov, ktorí musia užívať itrakonazol súčasne so silnými inhibítormi CYP3A4, boli starostlivo sledované znaky alebo príznaky zvýšených alebo predĺžených

farmakologických účinkov itrakonazolu a ak je potrebné, aby sa znížila dávka itrakonazolu. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie itrakonazolu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom

Itakonazol a jeho hlavný metabolit, hydroxy-itakonazol, môžu inhibovať metabolizmus liečiv metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 a môžu inhibovať prenos lieku P-glykoproteínom, čo môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liečiv a/alebo ich aktívnych metabolitov, keď sú podávané s itrakonazolom. Tieto zvýšené plazmatické koncentrácie môžu zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické aj nežiaduce účinky týchto liečiv. Liečivá metabolizované CYP3A4, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, môžu byť kontraindikované s itrakonazolom, pretože kombinácia môže viesť k ventrikulárnym tachyarytmiám, vrátane výskytu *torsade de pointes*, potenciálne fatálnej arytmie. Keď je liečba zastavená, plazmatické koncentrácie itrakonazolu sa znížia na takmer nedetegovateľné koncentrácie počas 7 až 14 dní, v závislosti od dávky a trvania liečby. U pacientov s cirhózou pečene alebo u pacientov užívajúcich inhibítory CYP3A4, môže byť pokles plazmatických koncentrácií ešte pozvoľnejší. Tieto interakcie je potrebné zohľadniť najmä pri začatí liečby liekmi, ktorých metabolizmus je ovplyvnený itrakonazolom.

Interagujúce liečivá sú rozdelené nasledovne:

- „Kontraindikované“: Za žiadnych okolností sa liečivo nepodáva súčasne s itrakonazolom, ani do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom.
- „Neodporúčané“: Odporúča sa, aby sa tieto liečivá nepoužívali počas liečby ani do dvoch týždňov po ukončení liečby itrakonazolom, ak prínos neprevýši potenciálne zvýšené riziko vedľajších účinkov. Ak sa súčasnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa klinické monitorovanie znakov alebo príznakov zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúcich liečiv a ak je potrebné, dávku znížiť alebo prerušiť liečbu. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie.
- „Používané s opatrnosťou“: Odporúča sa dôkladné monitorovanie, ak sa liečivo podáva súčasne s itrakonazolom. Po súbežnom podaní sa odporúča, aby boli u pacientov starostlivo sledované znaky alebo príznaky zvýšených alebo predĺžených účinkov alebo vedľajších účinkov interagujúcich liečiv a ak je potrebné, aby sa znížila dávka. V prípade potreby sa odporúča merať plazmatické koncentrácie.

Príklady liečiv, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zvýšené itrakonazolom sú uvedené podľa liekovej skupiny s odporúčaním pre súčasné podávanie s itrakonazolom:

Lieková skupina	Kontraindikované	Neodporúčané	Používané s opatrnosťou
Alfa-blokátory		tamsulozín	
Analgetiká	levacetylmadol (levometadyl), metadón	fentanyl	alfentanil, buprenorfín IV a sublingválny, oxykodón sufentanil
Antiarytmiká	disopyramid, dofetilid, dronedarón, chinidín		digoxín
Antiinfektíva	telitromycín, u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene	rifabutín ^a	telitromycín
Antikoagulačná a antiagregačná lieky	tikagrelor	apixaban, rivaroxaban	kumaríny, cilostazol, dabigatran

Lieková skupina	Kontraindikované	Neodporúčané	Používané s opatrnosťou
Antikonvulzíva		karbamazepín ^a	
Antidiabetiká			repaglinid, saxagliptin
Antihelmintiká a antiprotozoiká	halofantrín		prazikvantel
Antihistaminiká	astemizol, mizolastín, terfenadín		bilastín, ebastin
Antimigreniká	námet'ové alkaloidy, ako dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín), ergotamín, metylergometrín (metylergonovín)		eletriptan
Antineoplastiká	irinotekan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabektedín	bortezomib, busulfán, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, lapatinib, ponatinib, trimetrexát, vinca alkaloidy
Antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká	lurasidon, perorálny midazolam, pimozid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, kvetiapín, ramelteon, risperidón
Antivirotiká		simeprevir	maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sachinavir
Beta-blokátory			nadolol
Blokátory kalciových kanálov	bepriidil, felodipín, lerkanidipin, nisoldipín		iné dihydropyridíny, verapamil
Kardiovaskulárne lieky, Rôzne	ivabradín, ranolazin	aliskiren, sildenafil, na liečbu pľúcnej hypertenzie	bosentan, riociguat
Diuretiká	eplerenón		
Gastrointestinálne lieky	cisaprid, domperidón		aprepitant

Imunosupresíva		everolimus	budesonid, ciklesonid, cyklosporín, dexametazón, flutikazón, metylprednizolón, rapamycín (tiež známy ako sirolimus), takrolimus, temsirolimus
Hypolipidemiká	lovastatín, simvastatín		atorvastatín
Lieky na respiračné ochorenia		salmeterol	
SSRI, Tricyklické antidepresíva a súvisiace antidepresíva			reboxetín
Urologické lieky	fesoterodín, u osôb so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene, solifenacín, u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene	darifenacín, vardenafil	fesoterodín, imidafenacín, oxybutynín, sildenafil, na liečbu erektilnej dysfunkcie, solifenacín, tadalafil, tolterodín
Iné	kolchicín u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene	kolchicín, konivaptan, tolvaptan	alitretinoin (perorálna lieková forma), cinakalcet, mozavaptan

^a Pozri tiež *Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatickú koncentráciu itraconazolu*

^b Pozri tiež *Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu itraconazolu*

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť znížené itraconazolom

Súčasné podávanie itraconazolu s nesteroidným antiflogistikom meloxicamom môže znižovať plazmatické koncentrácie meloxicamu. Odporúča sa, aby bol meloxicam používaný s opatnosťou pri súčasnom podávaní s itraconazolom, a aby boli monitorované jeho účinky alebo nežiaduce účinky. Odporúča sa, aby sa dávka meloxicamu v prípade potreby prispôsobila, ak je podávaná súbežne s itraconazolom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Informácie o užívaní Sporanoxu počas gravidity sú obmedzené.

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

Epidemiologické údaje o použití Sporanoxu počas prvého trimestra gravidity – predovšetkým u pacientok s krátkodobou liečbou vulvovaginálnej kandidózy – nepreukázali zvýšené riziko malformácií v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá nebola vystavená žiadnej známej teratogénnej látke. Na potkaních modeloch sa dokázalo, že itraconazol prechádza placentou.

Ženy vo fertilnom veku

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkách

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

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

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Nežiaduce reakcie na liek	
Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté</i>	sinusitída, infekcia horného dýchacieho traktu, rinitída

Nežiaduce reakcie na liek	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Zriedkavé</i>	leukopénia
Poruchy imunitného systému	
<i>Menej časté</i>	hypersenzitivita*
<i>Zriedkavé</i>	sérová choroba, angioneurotický edém, anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Zriedkavé</i>	hypertriglyceridémia
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	bolesť hlavy
<i>Zriedkavé</i>	tremor, parestézia, hypestézia, dysgeúzia
Poruchy oka	
<i>Zriedkavé</i>	porucha zraku (vrátane diplopie a zahmleného videnia)
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Zriedkavé</i>	dočasná alebo trvalá strata sluchu*, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Zriedkavé</i>	kongestívne zlyhanie srdca*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Zriedkavé</i>	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Časté</i>	bolesť brucha, nauzea
<i>Menej časté</i>	hnačka, vracanie, zápcha, dyspepsia, flatulencia
<i>Zriedkavé</i>	pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Menej časté</i>	abnormálna funkcia pečene
<i>Zriedkavé</i>	závažná hepatotoxicita (vrátane niekoľkých prípadov fatálneho akútneho zlyhania pečene)*, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Menej časté</i>	urtikária, vyrážka, pruritus
<i>Zriedkavé</i>	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, leukocytoklastická vaskulitída, alopecia, fotosenzitivita
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Zriedkavé</i>	polakizúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté</i>	menštruačné poruchy
<i>Zriedkavé</i>	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Zriedkavé</i>	edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Zriedkavé</i>	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

* pozri časť 4.4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Poruchy krvi a lymfatického systému: granulocytopenia, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému: anafylaktoidná reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy: hyperglykémia, heprekalémia, hypokalémia, hypomagnezémia

Psychické poruchy: stav zmätenosti

Poruchy nervového systému: periférna neuropatia*, závrat, somnolencia

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

Poruchy ciev: hypertenzia, hypotenzia

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu: porucha gastrointestinálneho traktu

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva: erytematózna vyrážka, potenie

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

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: generalizovaný edém, opuch tváre, bolesť na hrudníku, horúčka, bolesť, únava, triaška

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, abnormálne výsledky vyšetrenie moču

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Sporanoxu kapsúl bola hodnotená u 165 detí a dospelých vo veku od 1 do 17 rokov, ktorí sa zúčastnili 14 klinických štúdií (4 dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie, 9 otvorených štúdií a 1 štúdia mala otvorenú fázu, po ktorej nasledovala dvojito zaslepená fáza). Títo pacienti užili najmenej jednu dávku kapsúl Sporanoxu na liečbu plesňových infekcií a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základe zlúčených údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli u detských pacientov často hlásené nežiaduce účinky: bolesť hlavy (3,0 %), vracanie (3,0 %), bolesť brucha (2,4 %), hnačka (2,4 %), abnormálna funkcia pečene (1,2 %), hypotenzia (1,2 %), nauzea (1,2 %) a žihľavka (1,2 %). Povaha nežiaducich účinkov u detí a dospelých je vo všeobecnosti podobná ako u dospelých, ale detí a dospelých je vyšší výskyt.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Znaky a príznaky

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

Liečba

V prípade predávkovania sa majú vykonať podporné opatrenia. Aktívne uhlie sa môže podať podľa uváženia.

Itrakonazol nemožno odstrániť hemodialýzou.

Špecifické antidotum nie je k dispozícii.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotikum na systémové použitie, triazolové deriváty
ATC kód: J02AC02

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Mikrobiológia

Itraconazol, triazolový derivát, vykazuje široké spektrum účinnosti.

Pre itraconazol boli hraničné hodnoty stanovené prostredníctvom CLSI len pre *Candida spp.* z povrchových mykotických infekcií (CLSI M27-A2). Podľa CLSI sú hraničné hodnoty nasledujúce: citlivé $\leq 0,125$; citlivé, závislé od dávky 0,25-0,5 a odolné ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. Interpretované hraničné hodnoty neboli stanovené prostredníctvom CLSI pre vláknité huby.

Pre itraconazol boli hraničné hodnoty stanovené prostredníctvom EUCAST pre *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* a *A. terreus*, a sú nasledujúce: citlivé ≤ 1 mg/l, rezistentné > 2 mg/l. Hraničné hodnoty neboli prostredníctvom EUCAST zatiaľ stanovené pre itraconazol a *Candida spp.*

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

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

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

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

Zdá sa, že rezistencia na azoly sa vyvíja pomaly a je často dôsledkom niekoľkých genetických mutácií. Mechanizmy, ktoré boli popísané, sú nadmerná expresia génu ERG11, ktorý kóduje cieľový enzým 14 α -demetylázu, bodová mutácia génu ERG11, čo vedie k zníženej cieľovej afinitite a/alebo prenášač nadmernej expresie liečiva, následkom čoho je zvýšený eflux. Skrížená rezistencia bola

medzi členmi azolovej triedy liečiv pozorovaná pri druhoch *Candida* spp., aj keď rezistencia voči jednému liečivu zo skupiny ešte neznamená rezistenciu voči ostatným azolom. Boli hlásené kmene *Aspergillus fumigatus*, rezistentné na itrakonazol.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické údaje

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

Absorpcia

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

Absorpcia itrakonazolu z kapsúl je zmenšená u pacientov so zníženou žalúdočnou aciditou, napr. u pacientov užívajúcich lieky známe ako supresory sekrécie žalúdočnej kyseliny (napr. H_2 -antagonisty, inhibítory protónovej pumpy) alebo u pacientov s achlórhydriou spôsobenou niektorými chorobami (pozri časť 4.4 a 4.5). Absorpcia itrakonazolu nalačno sa u týchto pacientov zvyšuje, keď sa Sporanox kapsuly podávajú s kyselinotvorným nápojom (napríklad nediétna cola). Keď sa Sporanox kapsuly podávali nalačno ako jednorazová 200 mg dávka s nediétnou colou po predliečení ranitidínom, H_2 -antagonistom, absorpcia itrakonazolu bola porovnateľná ako pri podávaní Sporanox kapsúl samostatne (pozri časť 4.5).

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití perorálneho itrakonazolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetická štúdia s použitím jednorazovej 200 mg dávky itrakonazolu (štyri 50 mg kapsuly) bola vykonaná na troch skupinách pacientov s poruchou funkcie obličiek (urémia: $n=7$; hemodialýza: $n=7$ a kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza: $n=5$). U uremických pacientov s priemerným klírensom kreatinínu $13 \text{ ml/min.} \times 1,73 \text{ m}^2$, bola expozícia, na základe AUC, mierne znížená v porovnaní s parametrami normálnej populácie. Táto štúdia nepreukázala žiadny významný vplyv hemodialýzy alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýzy na farmakokinetiku itrakonazolu (T_{max} , C_{max} , a AUC_{0-8h}). Časové profily plazmatických koncentrácií ukázali široké interindividuálne rozdiely vo všetkých troch skupinách.

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

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

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje o použití itrakonazolu u detí a dospievajúcich. Farmakokinetické štúdie s itrakonazol kapsulami, perorálnym roztokom a intravenóznou liekovou formou sa uskutočnili u detí a adolescentov vo veku od 5 mesiacov do 17 rokov. Jednotlivé dávky vo forme kapsúl a perorálneho roztoku v rozmedzí od 1,5 do 12,5 mg/kg/deň boli podávané raz alebo 2-krát denne. Intravenózna lieková forma bola podávaná buď ako 2,5 mg/kg jednorazová infúzia alebo 2,5 mg/kg infúzia raz alebo 2-krát denne. Pri rovnakej dennej dávke, dávkovanie 2-krát denne v porovnaní s jednorazovou dennou dávkou znamenalo maximálne a minimálne koncentrácie porovnateľné s jednorazovou dennou dávkou pre dospelého pacienta. Na AUC itrakonazolu

a celkovom telesnom klírense nebola pozorovaná žiadna významná závislosť od veku, zaznamenala sa však mierna súvislosť medzi vekom a distribučným objemom itrakonazolu, C_{max} a mierou terminálnej eliminácie. Zjavný klírens itrakonazolu a distribučný objem sa javil ako súvisiaci s hmotnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Itrakonazol bol testovaný štandardným súborom predklinických štúdií o bezpečnosti.

Štúdie akútnej toxicity itrakonazolu u myší, potkanov, morčiat a psov preukázali široký interval bezpečnosti. Štúdie sub(chronickej) toxicity po perorálnom podaní u potkanov a psov boli zamerané na niektoré cieľové orgány alebo tkanivá: kôra nadobličiek, pečeň a mononukleárny fagocytový systém ako aj na poruchy lipidového metabolizmu prejavujúce sa prítomnosťou xantómových buniek v rôznych orgánoch.

Histologické vyšetrenia kôry nadobličiek preukázali pri vysokých dávkach reverzibilný opuch s celulárnou hypertrofiou retikulárnej a fascikulárnej zóny, ktorá bola niekedy sprevádzaná stenčením glomerulárnej zóny. Pri vysokých dávkach sa zistili reverzibilné pečenevé zmeny. Mierne zmeny sa pozorovali v sinusoidných bunkách a zaznamenala sa vakuolizácia hepatocytov, ktorá preukazuje o bunkovej dysfunkcii, avšak bez zjavnej hepatitídy alebo hepatocelulárnej nekrózy. Histologické zmeny mononukleárneho fagocytárneho systému sú charakterizované prevažne makrofágmi so zvýšeným bielkovinovým materiálom v rôznych parenchymatóznych tkanivách.

Po dlhodobom podávaní itrakonazolu bola u juvenilných psov pozorovaná všeobecne nižšia kostná minerálna denzita.

V troch toxikologických štúdiách s potkanmi vyvolal itrakonazol kostné defekty. Vyvolané defekty zahŕňajú zníženu aktivitu kostných platničiek, stenčenie zona compactata dlhých kostí a zvýšenie kostnej fragility.

Karcinogenita a mutagenita

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

Nie sú žiadne indikácie mutagénneho potenciálu itrakonazolu.

Reprodukčná toxikológia

Zistilo sa, že itrakonazol pri vysokých dávkach spôsobuje od dávky závislé zvýšenie materskej toxicity, embryotoxicity a teratogenity u potkanov a myší. U potkanov teratogenita pozostávala z vážnych porúch kostry, u myší pozostávala z encefalokély a makroglosie.

Fertilita

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

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 - 30 °C. Chráňte pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0194/90-C/S

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. júna 1990
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. mája 2007

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2020