sp.zn. sukls264900/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROKANAZOL 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg itrakonazolu.
Pomocné látky se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 243 mg sacharózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.
Tvrdé neprůhledné tmavozelené želatinové tobolky (vel. č. 0), uvnitř žlutobéžové kulaté peletky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mykózy. Prokanazol je určen k léčbě dospělých pacientů u následujících stavů:

- gynekologické indikace:
  - vulvovaginální kandidóza
- dermatologické/oftalmologické indikace:
  - pityriasis versicolor
  - dermatomykóza
  - mykotická keratitida
  - orální kandidóza
- onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami
- systémové mykózy:
  - systémová aspergilóza a kandidóza
  - kryptokokóza (včetně meningitidy). U imunokompromitovaných pacientů s kryptokokózou a u všech pacientů s kryptokokózou centrálního nervového systému, je přípravek Prokanazol indikován pouze v případě, že se léčba první volby ukázala jako nevhodná nebo neúčinná.
  - histoplazmóza
  - sporotrichóza (vč. lymfokutánní, kožní a mimokožní)
  - parakokcidioidomykóza
  - blastomykóza
  - další zřídka se vyskytující systémové nebo tropické mykózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Indikace	Dávka	Délka léčby	Poznámka
Gynekologické indikace: - Vulvovaginální kandidóza	200 mg 1× denně	3 dny	

	200 mg 2× denně	1 den	
Dermatologické/oftalmologické indikace: - Pityriasis versicolor	200 mg 1× denně	7 dní	Vysoce keratinizované oblasti jako plantární tinea pedis a palmární tinea manuum vyžadují dávkování 200 mg 2× denně po dobu 7 dní.
- Dermatomykózy (např. tinea corporis nebo tinea cruris)	200 mg 1× denně	7 dní	
Orální kandidóza	100 mg 1× denně	14 dní	U některých pacientů s imunodeficitem, např. neutropenických, u pacientů s AIDS nebo u pacientů s transplantovanými orgány může být snížena perorální biologická dostupnost itrakonazolu. Z tohoto důvodu může být potřeba zdvojnásobit dávkování.
Mykotická keratitida	200 mg 1× denně	21 dní	
Onychomykóza způsobená dermatofyty a/nebo kvasinkami	pulsní terapie viz tabulka níže*		
Systémové mykózy: Aspergilóza	200 mg 1× denně	2–5 měsíců	V případě invazivní nebo závažné diseminované choroby je možné zvýšení dávky na 200 mg 2× denně.
Kandidóza	100 až 200 mg 1× denně	průměrně 3 týdny	V případě invazivní nebo diseminované choroby je možné zvýšení dávky na 200 mg 2× denně.
Nemeningeální kryptokokóza	200 mg 1× denně	průměrně 10 týdnů	
Kryptokoková meningitida	200 mg 2× denně	2-6 měsíců	Udržovací dávka 200 mg 1× denně (viz bod 4.4.).
Histoplazmóza	200 mg 1× denně nebo 200 mg 2× denně	6 měsíců	
Blastomykóza	100 mg 1× denně až 200 mg 2× denně	6 měsíců	
Lymfokutánní a kožní sporotrichóza	100-200 mg 1× denně (lokalizované léze) nebo 200 mg 2x denně (rozšířené léze).	3-6 měsíců	
Extrakutánní sporotrichóza	200 mg 2× denně	12 měsíců	
Parakokcidioidomykóza	100 mg 1× denně	6 měsíců	Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti itrakonazolu v

			uvedené dávce pro léčbu parakokcidioidomykózy u pacientů s AIDS.
Chromomykóza	200 až 400 mg 1× denně	6 měsíců	

Délka léčby systémových mykotických infekcí se má řídit podle mykologické a klinické odezvy.

*Pulsní terapie spočívá v užívání 2 tobolek 2× denně (200 mg 2× denně) po dobu jednoho týdne s následnou třítýdenní přestávkou. Tento puls lze použít 2× u postižení nehtů na rukou a 3× u postižení nehtů na nohou (viz tabulka). Klinická odpověď na léčbu je evidentní s obnovou nehtů, která následuje po ukončení léčby. Podání čtvrtého pulzu se doporučuje pouze v obzvlášť závažných perzistujících případech.

Lokalizace onychomykózy	1. týden	2., 3., 4. týden	5. týden	6., 7., 8. týden	9. týden
Onychomykóza nehtů nohou bez nebo včetně postižení nehtů rukou	puls 1	vynechání	puls 2	vynechání	puls 3
Onychomykóza pouze nehtů rukou	puls 1	vynechání	puls 2		

Zvláštní populace
Pediatrická populace
Pro léčbu pediatrických pacientů itrakonazolem jsou k dispozici omezené klinické údaje. Použití itrakonazolu u dětí a dospívajících se nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad potenciálními riziky (viz bod 4.4).
Profylaxe plísňových infekcí: Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti u dětí s neutropenií. Údaje o bezpečnosti podávání přípravku Prokanazol dětem v dávce 5 mg/kg denně rozdělené do 2 dávek jsou omezené (viz bod 4.8).

Starší pacienti
Jelikož jsou k dispozici omezené klinické údaje týkající se léčby starších pacientů itrakonazolem, starší pacienti mají být léčeni itrakonazolem jenom pokud přínos převáží nad potenciálními riziky. Při výběru dávky pro staršího pacienta se obecně doporučuje zvážit častěji se vyskytující poškození jater, ledvin a srdce, komorbidity nebo jiná současně podávaná léčiva (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater
O perorálním užívání itrakonazolu pacienty s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
O perorálním užívání itrakonazolu pacienty s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s renální nedostatečností může být expozice itrakonazolu nižší a byla pozorována vysoká interindividuální variabilita (viz bod 5.2). Itrakonazol má být u těchto pacientů používán s opatrností. Po vyhodnocení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na jiné antimykotikum.

Způsob podání
Perorální podání.
Pro dosažení optimální absorpce je nutné užívat Prokanazol bezprostředně po hlavních jídlech. Tobolky musí být spolknuty v celku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání řady substrátů CYP3A4 je u itrakonazolu kontraindikováno (viz body 4.4 a 4.5).

- analgetika; anestetika: námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin)
- antibakteriální látky pro systémové použití; antimykobakteriální látky; antimykotika pro systémové použití: isavukonazol,
- anthelmintika; antiprotozoika: halofantrin
- antihistaminika pro systémové použití: astemizol, mizolastin, terfenadin
- cytostatika: irinotekan venetoklax (u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií na začátku léčby venetoklaxem a během fáze titrace jeho dávky)
- antitrombotika: dabigatran, tikagrelor
- antivirotika pro systémovou aplikaci: ombitasvir, paritaprevir, ritonavir (v kombinaci s dasabuvirem, nebo bez kombinace)
- kardiovaskulární systém (léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; antihypertenziva; beta blokátory; blokátory kalciových kanálů; kardiaka; diuretika): aliskiren, dronedaron, nisoldipin, bepridil, eplerenon, finerenon, chinidin, disopyramid, ivabradin ranolazin, dofetilid, lerkanidipin, sildenafil (k léčbě plicní hypertenze)
- gastrointestinální látky, včetně antidiaroik, střevních protizánětlivých a protiinfekčních léčiv; antiemetik; léčiv proti zácpě a léčiv k terapii funkčních poruch trávicího traktu: cisaprid, domperidon, naloxegol
- látky upravující hladinu lipidů: lovastatin, lomitapid, simvastatin
- Imunosupresiva: voklosporin
- psycholeptika (antipsychotika, anxiolytika, hypnotika); psychoanaleptika: lurasidon, pimozid, sertindol, midazolam (perorální), kvetiapin, triazolam
- urologika: avanafil, darifenacin, solifenacin (u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater), dapoxetin, fesoterodin (u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater), vardenafil (u pacientů starších 75 let)
- další léčivé látky: kolchicin (u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater), eliglustat (u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory (PM) substrátů CYP2D6; u pacientů, kteří jsou středně rychlými (IM) nebo rychlými metabolizátory (EM) substrátů CYP2D6 a užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6).

- Ventrikulární dysfunkce
  Pacientům s ventrikulární dysfunkcí, jako je dekompenzované srdeční selhání nebo dekompenzované srdeční selhání v anamnéze, má být Prokanazol podáván pouze v případě život ohrožujících nebo velmi závažných infekcí (viz bod 4.4).
- Těhotenství
  Prokanazol lze podávat pouze v případech život ohrožujících případů, kdy je přísně zhodnoceno riziko a přínos pro plod (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita
Informace o zkřížené hypersenzitivitě mezi itrakonazolem a dalšími azolovými antimykotiky nejsou k dispozici. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Prokanazol pacientům s hypersenzitivitou k ostatním azolům.

Účinky na srdce
Ve studii s intravenózní formou itrakonazolu 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 itrakonazolu byl prokázán negativní inotropní účinek a v souvislosti s podáním itrakonazolu 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 srdečního selhání se může s celkovou denní dávkou itrakonazolu zvyšovat.
Prokanazol má být užíván u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo městnavým srdečním selháním v anamnéze, pouze pokud prospěch léčby zřetelně převýší nad rizikem. Při tomto individuálním posouzení prospěchu a rizika mají být zohledněny faktory, jako závažnost indikace, dávkovací režim (např. celková denní dávka) a individuální rizikové faktory s ohledem na 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 plicní nemoc; 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, Prokanazol má být vysazen.
Blokátory kalciových kanálů mohou mít negativní inotropní účinky, které mohou být aditivní k účinkům itrakonazolu; itrakonazol může inhibovat metabolismus blokátorů kalciových kanálů. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při současném užívání itrakonazolu a blokátorů kalciových kanálů (viz bod 4.5) z důvodu zvýšeného rizika městnavého srdečního selhání (CHF).

Účinky na činnost jater
V souvislosti s užíváním itrakonazolu se velmi vzácně vyskytly případy závažné hepatotoxicity, včetně fatálního akutního jaterního selhání. Většinu z těchto případů tvořili 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 itrakonazolem má být zváženo 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 břicha nebo tmavá moč. U těchto pacientů má být neprodleně ukončena léčba přípravkem Prokanazol a má být provedeno vyšetření jaterních testů.
K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce jater. Proto má být tento léčivý přípravek této skupině pacientů podáván s opatrností. Během užívání itrakonazolu se doporučuje pacienty s jaterní nedostatečností pečlivě sledovat. Při rozhodování o zahájení léčby jiným léčivým přípravkem, který je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, se doporučuje vzít v úvahu prodloužený poločas eliminace itrakonazolu, který byl pozorován v klinické studii s jednorázovými perorálními dávkami itrakonazolu u pacientů s cirhózou.
U pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů nebo při aktivním jaterním onemocnění nebo po předchozích projevech hepatotoxicity jiných léků má být léčba zahájena pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převýší nad možnými riziky jaterního poškození. V těchto případech je nutné monitorování jaterních enzymů.

Snížená acidita žaludku
Při poklesu žaludeční acidity se zhoršuje absorpce itrakonazolu z tobolek. Pacientům, kteří jsou léčeni současně léky neutralizujícími žaludeční kyselost (např. hydroxidem hlinitým), je nezbytné podávat tyto léky nejdříve za 2 hodiny po užití přípravku Prokanazol. U pacientů trpících achlorhydrií, jako je tomu u některých pacientů s AIDS a pacientů užívajících supresory žaludeční sekrece (např. H_2-antagonisty, inhibitory protonové pumpy), lze doporučit užívání přípravku Prokanazol společně s kolou nebo obdobným nápojem. Je nutné sledovat antimykotickou aktivitu a dávku itrakonazolu podle potřeby zvyšovat (viz bod 4.5).

Pediatrická populace
K dispozici je pouze omezené množství klinických údajů týkajících se použití itrakonazolu u pediatrické populace. Pediatričtí pacienti mají Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převýší nad možnými riziky.

Použití u starších osob
K dispozici je pouze omezené množství klinických údajů týkajících se použití itrakonazolu u starších osob. Tito pacienti mají Prokanazol užívat pouze tehdy, pokud prospěch léčby převýší nad možnými riziky.
Při stanovení dávky pro staršího pacienta se obecně doporučuje zvážit častěji se vyskytující poruchy funkce jater, ledvin a srdce, komorbidity nebo jiná současně podávaná léčiva.

Porucha funkce jater
O perorálním užívání itrakonazolu pacienty s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. Užívání tohoto léku touto skupinou pacientů má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
O perorálním užívání itrakonazolu pacienty s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje. U některých pacientů s renální nedostatečností může být expozice itrakonazolu nižší. Byla pozorována vysoká interindividuální variabilita, když tito pacienti užívali itrakonazol ve formě tobolek (viz bod 5.2). Proto má být itrakonazol této skupině pacientů podáván s opatrností. Po vyhodnocení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na jiné antimykotikum.

Ztráta sluchu
U pacientů léčených itrakonazolem byla hlášena přechodná nebo trvalá ztráta sluchu. Některá z těchto hlášení zahrnovala současné podávání chinidinu, který je kontraindikován (viz body 4.3 a 4.5). Ztráta sluchu se většinou vrátí k normálu po ukončení léčby, ale u některých pacientů může přetrvávat.

Pacienti s poruchou imunity
U některých pacientů s imunodeficitem (např. s neutropenií, s AIDS nebo po transplantacích orgánů) může být po perorálním podání snížena biologická dostupnost přípravku Prokanazol.

Pacienti s život bezprostředně ohrožujícími systémovými mykózami
Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem (viz bod 5.2) se nedoporučuje zahájit léčbu přípravkem Prokanazol u pacientů s život bezprostředně ohrožujícími systémovými mykózami.

Pacienti s AIDS
U pacientů s AIDS léčených pro systémové mykózy, jako jsou sporotrichózy, blastomykózy, histoplazmózy nebo kryptokokózy (meningeální a nemeningeální), a u kterých hrozí riziko relapsu, má ošetřující lékař posoudit potřebu udržovací léčby.

Neuropatie
Při rozvoji neuropatie, kterou by bylo možno přisoudit účinku itrakonazolu, má být léčba ukončena.

Zkřížená rezistence
U systémové kandidózy, je-li podezření na kmeny rodu *Candida* rezistentní na flukonazol, nelze předpokládat, že tyto jsou citlivé k itrakonazolu, proto se jejich citlivost má před zahájením léčby itrakonazolem testovat.

Potenciál k interakcím

Současné podávání některých léčivých přípravků s itrakonazolem může ovlivnit účinnost nebo bezpečnost itrakonazolu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Například současné podávání itrakonazolu s léčivými látkami indukujícími enzym CYP3A4 (rifampicin, rifabutin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, třezalka tečkovaná: *Hypericum perforatum*) může vést k subterapeutickým plazmatickým koncentracím itrakonazolu a tím k selhání léčby. Kromě toho může současné podávání itrakonazolu s některými substráty CYP3A4 způsobit zvýšení plazmatické koncentrace tohoto léčivého přípravku a závažné a/nebo potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky, jako je prodloužení intervalu QT a ventrikulární tachyarytmie, včetně nástupu torsade de pointes, potenciálně život ohrožující arytmie. Další informace týkající se závažných nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, které se mohou objevit při zvýšené plazmatické koncentraci současně podávaných léčivých přípravků, je třeba vyhledat v souhrnu údajů o přípravku příslušného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány, které se nedoporučují nebo u kterých se doporučuje opatrnost při použití v kombinaci s itrakonazolem, jsou uvedeny v bodech 4.3 a 4.5.

Sacharóza
Prokanazol obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Itrakonazol je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4. Farmakokinetika itrakonazolu může být ovlivněna dalšími látkami, které používají stejnou metabolickou dráhu nebo modifikují aktivitu CYP3A4. Podobně může itrakonazol ovlivnit farmakokinetiku dalších látek, které se degradují touto metabolickou cestou. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4, inhibitor P-glykoproteinu a inhibitor proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP). Při souběžné léčbě s jinými léčivy se doporučuje prostudovat odpovídající souhrn údajů o přípravku pro získání informace o jeho cestě degradace a možné potřebě úpravy dávky.

Itrakonazol může změnit farmakokinetiku jiných látek, které podstupují stejnou metabolickou cestu nebo sdílí stejnou transportní cestu bílkovin.

Příklady léčivých látek, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itrakonazolu, jsou uvedeny v tabulce 1 níže podle třídy látek. Příklady léčivých látek, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny itrakonazolem, jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Vzhledem k počtu interakcí nejsou uvedeny možné změny v bezpečnosti nebo účinnosti interagujících látek. Seznam příkladů interagujících léčiv uvedených v tabulkách níže není vyčerpávající, a proto je třeba se seznámit s informacemi o přípravku každého léčiva, které se podává společně s itrakonazolem, ohledně informací týkajících se metabolických cest, interakčních cest, potenciálních rizik a specifických opatření, která je třeba přijmout s ohledem na společné podávání.

Léčivé látky v těchto tabulkách jsou uvedeny na základě popisu interakce s přihlédnutím k nárůstu koncentrace a bezpečnostnímu profilu interagujícího léčiva jako „kontraindikováno“, „nedoporučuje se“ nebo „používejte s opatrností v kombinaci s itrakonazolem“ (další informace viz také body 4.3 a 4.4). Interakční potenciál uvedené látky je hodnocen na základě farmakokinetických studií itrakonazolu u člověka a/nebo farmakokinetických studií silných inhibitorů CYP3A4 (jako je ketokonazol) u člověka a/nebo údajů *in vitro*:

• „Kontraindikováno“: Léčivá látka se za žádných okolností nesmí podávat současně s itrakonazolem a až dva týdny po ukončení léčby itrakonazolem.
• „Nedoporučuje se“: Užívání léčivých látek je třeba se vyvarovat během léčby a až dva týdny po ukončení léčby itrakonazolem, pokud přínos nepřeváží potenciálně zvýšené riziko nežádoucích účinků. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se klinické sledování známek nebo příznaků potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků současně podávaného léčiva a jeho dávkování má být podle potřeby sníženo nebo přerušeno. Je-li to vhodné, doporučuje se měřit plazmatickou koncentraci současně podávaného přípravku.
• „Používejte s opatrností“: Pokud je přípravek podáván současně s itrakonazolem, doporučuje se pečlivé sledování. V případě souběžného podávání se doporučuje, aby byli pacienti pečlivě sledováni ohledně známek nebo příznaků potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků interagujícího léčiva a aby bylo jeho dávkování podle potřeby sníženo nebo přerušeno. Je-li to vhodné, doporučuje se měřit plazmatické koncentrace současně podávaného přípravku.
Interakce uvedené v těchto tabulkách byly popsány ve studiích prováděných s doporučenými dávkami itrakonazolu. Stupeň interakce může záviset na použité dávce itrakonazolu. Silnější interakce může nastat při vyšší dávce nebo v kratším intervalu mezi dávkami. Při využití jiných dávkovacích schémat nebo dávkování pro jiné léčivé přípravky se doporučuje opatrnost.

Po ukončení léčby klesnou plazmatické koncentrace itrakonazolu na téměř nedetekovatelnou koncentraci během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. U pacientů s cirhózou jater nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 může pokles plazmatických koncentrací probíhat pomaleji. Obzvláště důležité je to v případě, pokud byla léčba zahájena léčivým přípravkem, jehož metabolismus je ovlivněn itrakonazolem (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Příklady léčivých látek, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itrakonazolu, uvedené podle klasifikace látek

Léčivá látka (perorální [p.o.] jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) ve skupině	**Očekávaný / možný účinek na koncentraci itrakonazolu (↑ = zvýšení; ↔ = žádná změna; ↓ = snížení)**	**Klinická poznámka (další informace viz výše a body 4.3 a 4.4)**
Antibakteriální látky pro systémové použití; antimykotika		
Isoniazid	Isoniazid nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje pokles koncentrace itrakonazolu.	Nedoporučuje se
600 mg rifampicinu p.o. denně	Itrakonazol AUC ↓	Nedoporučuje se
300 mg rifabutinu p.o. denně	Itrakonazol C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Nedoporučuje se
500 mg ciprofloxacinu p.o. 2× denně	Itrakonazol C_{max} ↑ 53%, AUC ↓ 82%	Používejte s opatrností
1 g erythromycin	Itrakonazol C_{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Používejte s opatrností
500 mg klarithromycinu p.o. 2× denně	Itrakonazol C_{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Používejte s opatrností
Antikonvulziva		
Karbamazepin, fenobarbital	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale předpokládá se, že způsobují snížení koncentrace itrakonazolu.	Nedoporučuje se
300 mg fenytoinu p.o. denně	Itrakonazol C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxy-itrakonazol C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Nedoporučuje se
Cytostatika		
Idelalisib	Idelalisib nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje zvýšení koncentrace itrakonazolu.	Používejte s opatrností
Antivirotika pro systémové použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru)	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale očekává se, že způsobí zvýšení koncentrace itrakonazolu.	Kontraindikováno
600 mg efavirenzu	Itrakonazol C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxy-itrakonazol C_{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Nedoporučuje se
200 mg nevirapinu p.o. denně	Itrakonazol C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Nedoporučuje se

Kobicistat, darunavir (posílený), elvitegravir (posílený ritonavirem), fosamprenavir (posílený ritonavirem), ritonavir, sachinavir (posílený ritonavirem)	Tyto léčivé látky nebyly přímo studovány, ale očekává se, že způsobí zvýšení koncentrace itrakonazolu.	Používejte s opatrností
800 mg indinaviru p.o. 2× denně	Koncentrace itrakonazolu ↑	Používejte s opatrností
Blokátory kalciových kanálů		
Diltiazem	Diltiazem nebyl přímo studován, ale předpokládá se, že způsobuje zvýšení koncentrace itrakonazolu.	Používejte s opatrností
Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity		
Antacida (sloučeniny hořčíku, hliníku, vápníku nebo s uhličitanem sodným), antagonisté H2-receptorů (jako je cimetidin, ranitidin), inhibitory protonové pumpy (jako je lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol C_{max} ↓, AUC ↓	Používejte s opatrností
Respirační systém: Jiná léčiva respiračního systému		
200/250 mg lumakaftoru/ivakaftoru p.o. 2× denně	Koncentrace itrakonazolu ↓	Nedoporučuje se
Další		
Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)	Třezalka tečkovaná nebyla přímo studována, ale předpokládá se, že způsobuje pokles koncentrace itrakonazolu.	Nedoporučuje se

Tabulka 2. Příklady léčivých látek, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny itrakonazolem, uvedené podle třídy látek

Léčivá látka (perorální [p.o.] jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) ve skupině	**Očekávaný / možný účinek na koncentraci itrakonazolu (↑ = zvýšení; ↔ = žádná změna; ↓ = snížení)**	**Klinická poznámka (další informace viz výše a body 4.3 a 4.4)**
Analgetika; anestetika		
Námelové alkaloidy (jako je dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin a methylergometrin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Eletriptan, fentanyl	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se

Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublingválně), kanabinoidy, methadon, sufentanil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
10 mg oxykodonu p.o.	Oxykodon p.o .: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4násobně	Používejte s opatrností
0,1 mg/kg oxykodonu i.v.	Oxykodon i.v.: AUC ↑ 51%	Používejte s opatrností
Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; antimykobakteriální léčiva; antimykotika pro systémovou aplikaci		
Isavukonazol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace isavukonazolu.	Kontraindikováno
Bedachilin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace isavukonazolu.	Nedoporučuje se
300 mg rifabutinu p.o. denně	Koncentrace rifabutinu ↑ (velikost zvýšení není známa)	Nedoporučuje se
500 mg klarithromycinu p.o. 2× denně	Koncentrace klarithromycinu ↑	Používejte s opatrností
Delamanid	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace delamanidu.	Používejte s opatrností
Antiepileptika		
Karbamazepin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace karbamazepinu.	Nedoporučuje se
Protizánětlivá a **protirevmatická léčiva**		
15 mg meloxikamu	Meloxikam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Používejte s opatrností
Antihelmintika; antiprotozoika		
Halofantrin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace halofantrinu.	Kontraindikováno
Artemether a lumefantrin, prazikvantel	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností

300 mg chininu	Chinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Používejte s opatrností
Antihistaminika pro systémové použití		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
20 mg ebastinu	Ebastin C_{max} ↑ 2,5násobně, AUC ↑ 6,2násobně Karabastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1násobně	Nedoporučuje se
Bilastin, rupatadin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
Cytostatika		
Irinotekan	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace irinotekanu a jeho aktivních metabolitů.	Kontraindikováno
Venetoklax	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace venetoklaxu.	Kontraindikováno u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií na začátku léčby venetoklaxem a během fáze titrace jeho dávky. V ostatních případech 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, trabektedin, trastuzumab emtansin, vinka alkaloidy (jako je vinflunin, vinorelbin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek, s výjimkou kabazitaxelu a regorafenibu. Nebyla pozorována statisticky významná změna expozice kabazitaxelu, ale byla pozorována vysoká variabilita výsledků. Očekává se, že AUC regorafenibu poklesne.	Nedoporučuje se
10 mg kobimetinibu	Kobimetinib C_{max} ↑ 3,2násobně, AUC ↑ 6,7násobně	Nedoporučuje se

Entrektinib	Entrektinib: C_{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0násobně	Nedoporučuje se
100 mg olaparibu	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7násobně	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)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
1 mg/kg busulfanu každých 6 hodin	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Používejte s opatrností
250 mg gefitinibu	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Používejte s opatrností
Pemigatinib	Pemigatinib: C_{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Používejte s opatrností
Antikoagulancia, **antitrombotika**		
Dabigatran, tikagrelor	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Cilostazol, kumariny (jako je warfarin)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
Antivirotika pro systémové použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru)	Itrakonazol může zvýšit koncentraci paritapreviru.	Kontraindikováno
Elbasvir/grazoprevir, tenofovir-alafenamid-fumarát (TAF), tenofovir-disoproxil-fumarát (TDF)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Kobicistat, elvitegravir (posílený ritonavirem), glekaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sachinavir	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
800 mg indinaviru p.o. 2× denně	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Používejte s opatrností

Kardiovaskulární systém (léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém; antihypertenziva; beta blokátory; blokátory kalciových kanálů; kardiaka; diuretika)		
Bepridil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (plicní hypertenze)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
150 mg aliskirenu	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8násobně, AUC ↑ 6,5násobně	Kontraindikováno
100 mg chinidinu	Chinidin C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4násobně	Kontraindikováno
5 mg felodipinu	Felodipin C_{max} ↑ 7,8násobně, AUC ↑ 6,3násobně	Nedoporučuje se
Riociguát, tadalafil (plicní hypertenze)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Bosentan, diltiazem, guanfacin, další dihydropyridiny (jako je amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace bosentanu.	Používejte s opatrností
0,5 mg digoxinu	Digoxin C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Používejte s opatrností
30 mg nadololu	Nadolol C_{max} ↑ 4,7násobně, AUC ↑ 2,2násobně	Používejte s opatrností
Kortikosteriody pro systémovou aplikaci; l**éčiva** k **terapii onemocnění spojených** s **obstrukcí dýchacích cest**		
Ciklesonid, salmeterol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace salmeterolu a aktivních metabolitů ciklesonidu.	Nedoporučuje se
1 mg budesonidu inh. jako jednorázová dávka	Budesonid inh. C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2násobně; Budesonid (další formy) koncentrace ↑	Používejte s opatrností
5 mg dexamethasonu i.v; 4,5 mg dexamethasonu p.o.	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3násobně, Dexamethason p.o.: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7násobně	Používejte s opatrností
1 mg flutikasonu inh. 2x denně	Flutikason inh. koncentrace↑	Používejte s opatrností

16 mg methylprednisolonu	Methylprednisolon p.o. C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9násobně Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6násobně	Používejte s opatrností
Flutikazon (nazální podání)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace nazálně podávaného flutikazonu.	Používejte s opatrností
Léčiva k terapii diabetu		
0,25 mg repaglinidu	Repaglinid C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Používejte s opatrností
Saxagliptin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace saxagliptinu.	Používejte s opatrností
Antidiaroika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva; antiemetika; léčiva proti zácpě; léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu		
Cisaprid, naloxegol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
20 mg domperidonu	Domperidon C_{max} ↑ 2,7násobně, AUC ↑ 3,2násobně	Kontraindikováno
Aprepitant, loperamid, netupitant	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace aprepitantu.	Používejte s opatrností
Imunosupresiva		
Voklosporin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace voklosporinu.	Kontraindikováno
Sirolimus	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace sirolimu.	Nedoporučuje se
Cyklosporin, takrolimus	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace cyklosporinu.	Používejte s opatrností
0,03 mg/kg takrolimu i.v. denně	Takrolimus i.v. koncentrace ↑	Používejte s opatrností

Látky upravující hladinu lipidů		
Lomitapid	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace lomitapidu.	Kontraindikováno
40 mg lovastatinu	Lovastatin C_{max} ↑ 14,5 až > 20násobně, AUC ↑ > 14,8 až > 20násobně Kyselina lovastatinová C_{max} ↑ 11,5 až 13násobně, AUC ↑ 15,4 až 20násobně	Kontraindikováno
40 mg simvastatinu	Kyselina simvastatinová C_{max} ↑ 17násobně, AUC ↑ 19násobně	Kontraindikováno
Atorvastatin	Kyselina atorvastatinová: C_{max} ↔ až ↑2,5násobně, AUC ↑ 40% až 3násobně	Nedoporučuje se
Psychoanaleptika; psycholeptika (jako jsou antipsychotika, anxiolytika nebo hypnotika)		
Lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
7,5 mg midazolamu (perorální)	Midazolam (perorální) C_{max} ↑ 2,5 až 3,4násobně, AUC ↑ 6,6 až 10,8násobně	Kontraindikováno
0,25 mg triazolamu	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindikováno
0,8 mg alprazolamu	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8násobně	Používejte s opatrností
3 mg aripiprazolu	Aripiprazol C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Používejte s opatrností
0,5 mg brotizolamu	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6násobně	Používejte s opatrností
10 mg buspironu	Buspiron C_{max} ↑ 13,4násobně, AUC ↑ 19,2násobně	Používejte s opatrností
7,5 mg midazolamu (i.v.)	7,5 mg midazolamu (i.v.) koncentrace ↑ Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace midazolamu po orálním podání.	Používejte s opatrností
2–8 mg risperidonu denně	Koncentrace risperidonu a jeho aktivních metabolitů ↑	Používejte s opatrností

7,5 mg zopiklonu	Zopiklon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Používejte s opatrností
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
Jiná léčiva respiračního systému		
200 mg/250 mg lumakaftoru/ivakaftoru p.o. 2× denně	Ivakaftor C_{max} ↑ 3,6násobně, AUC ↑ 4,3násobně Lumakaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Nedoporučuje se
Ivakaftor	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace ivakaftoru.	Používejte s opatrností
Pohlavní hormony a **modulátory genitálního systému**; **jiná gynekologika**		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
Urologika		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Kontraindikováno
Fesoterodin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace aktivního metabolitu 5-hydroxymethyl tolterodinu.	Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin nebo jater: kontraindikováno Lehká porucha funkce ledvin nebo jater: Je třeba se vyhnout současnému podávání. Normální funkce ledvin nebo jater: Používejte s opatrností, maximální dávka fesoterodinu nesmí přesáhnout 4 mg.

Solifenacin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace solifenacinu.	Těžká porucha funkce ledvin: Kontraindikováno. Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater: Kontraindikováno. Používejte s opatrností u všech ostatních pacientů, maximální dávka solifenacinu nesmí přesáhnout 5 mg.
Vardenafil	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace vardenafilu.	Kontraindikováno u pacientů nad 75 let; v ostatních případech se nedoporučuje.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektilní dysfunkce a benigní hyperplazie prostaty), tamsulosin, tolterodin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Nedoporučuje se
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektilní dysfunkce)	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace těchto látek.	Používejte s opatrností
5 mg oxybutyninu	Oxybutynin C_{max} ↑ 2násobně, AUC ↑ 2násobně N-desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Po transdermálním podání: Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol po transdermálním podání způsobuje zvýšení koncentrace oxybutyninu.	Používejte s opatrností
Ostatní léčivé látky		
Kolchicin	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace kolchicinu.	Kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. U ostatních pacientů se užívání nedoporučuje.

Eliglustat	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace eliglustatu.	Kontraindikováno u pomalých metabolizátorů (PM) substrátů CYP2D6. Kontraindikováno u středně rychlých (IM) nebo rychlých metabolizátorů (EM) substrátů CYP2D6, kteří užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6. U IM a EM substrátů CYP2D6 používejte s opatrností. U EM substrátů CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater je třeba zvážit dávku eliglustatu 84 mg/den.
Cinakalcet	Nebylo studováno přímo, ale předpokládá se, že itrakonazol způsobuje zvýšení koncentrace cinakalcetu.	Používejte s opatrností

Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci itrakonazolu (jako je rifampicin, rifabutin a fenytoin)
Léčivé přípravky, které snižují žaludeční sekreci (jako jsou léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, např. sloučeniny hliníku, antagonisté H2-receptorů nebo inhibitory protonové pumpy), ovlivňují absorpci itrakonazolu. Při současném užívání těchto léčivých přípravků s tobolkami obsahujícími itrakonazol se doporučuje opatrnost:

Při současné léčbě léčivým přípravkem ke snížení žaludeční sekrece se doporučuje itrakonazol užívat spolu s kyselým nápojem (nedietní kolový nápoj).

Léčivé přípravky neutralizující žaludeční kyselinu (jako jsou sloučeniny hliníku) se mají užívat nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po použití itrakonazolu.

Po podání itrakonazolu je třeba sledovat antimykotickou aktivitu a dávku itrakonazolu podle potřeby zvyšovat.

Současné podávání itrakonazolu se silnými induktory enzymů CYP3A4 může oslabit expozici itrakonazolu a hydroxyitrakonazolu tak silně, že účinnost může být snížena. Mezi ně patří:
- Antibakteriální látky: isoniazid, rifabutin (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itrakonazolem“), rifampicin.
- Antikonvulziva: karbamazepin (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itrakonazolem“), fenobarbital, fenytoin.
- Antivirotika: efavirenz, nevirapin.
- Rostlinné léčivé přípravky: *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná).

Podávání silných induktorů enzymu CYP3A4 s itrakonazolem se proto nedoporučuje. Doporučuje se vyhnout se užívání těchto léčivých přípravků po dobu až dvou týdnů před a během léčby itrakonazolem,

pokud přínos nepřeváží nad rizikem potenciálně snížené účinnosti itrakonazolu. V případě souběžného podávání se doporučuje sledovat antimykotickou účinnost a podle potřeby zvyšovat dávku itrakonazolu.

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci itrakonazolu
Účinné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit expozici itrakonazolu. Mezi ně patří:
- Antibakteriální látky: ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin.
- Antivirotika: darunavir posílený ritonavirem, fosamprenavir posílený ritonavirem, indinavir, ritonavir (viz také „Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být zvýšena itrakonazolem“) a telaprevir.

Při současném podávání těchto léčivých přípravků s itrakonazolem se doporučuje opatrnost. Doporučuje se, aby pacienti, kteří musí užívat itrakonazol současně se silnými inhibitory CYP3A4, byli pečlivě sledováni ohledně známek nebo příznaků zesíleného nebo prodlouženého farmakologického účinku itrakonazolu a jejich dávka itrakonazolu byla podle potřeby snížena. Kde je to vhodné, doporučuje se měřit plazmatickou koncentraci itrakonazolu.

Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být itrakonazolem zvýšena
Itrakonazol a jeho hlavní metabolit, hydroxyitrakonazol, může inhibovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 a inhibovat transport léčivé látky P-glykoproteinem. To může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků a/nebo jejich aktivních metabolitů, pokud jsou podávány současně s itrakonazolem. Účinek itrakonazolu na zvýšení AUC jiných léků může být až 11násobný, jak bylo pozorováno při současném podávání 200 mg itrakonazolu denně a perorálního midazolamu (citlivý substrát CYP3A4). Tyto zvýšené plazmatické koncentrace mohou zvýšit nebo prodloužit terapeutické i nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků. Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A4, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, mohou být kontraindikovány pro současné podávání s itrakonazolem, protože tato kombinace může vést k ventrikulární tachyarytmii, včetně nástupu torsade de pointes, potenciálně život ohrožující arytmie. Plného inhibičního účinku není dosaženo, dokud není dosaženo ustáleného stavu itrakonazolu. U itrakonazolu to může trvat přibližně 15 dní (viz bod 5.2). Po ukončení léčby klesne plazmatická koncentrace itrakonazolu na téměř nedetekovatelnou koncentraci během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. U pacientů s cirhózou jater nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 může plazmatická koncentrace klesat ještě pomaleji. To je zvláště významné při zahájení léčby léčivými přípravky, jejichž metabolismus je itrakonazolem narušen.

Příklady léčivých přípravků, jejichž plazmatické koncentrace mohou být zvýšeny itrakonazolem, seřazené podle tříd léčiv a s doporučeními týkajícími se souběžného užívání s itrakonazolem:

Terapeutická skupina	**Kontraindikováno**	**Nedoporučuje se**	**Používejte s opatrností**
Antagonisté alfa-adrenergních receptorů		Tamsulosin	
Analgetika		Fentanyl	Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublingvální), kanabinoidy, methadon***, sufentanil
Antiarytmika	Disopyramid, dofetilid, dronedaron, chinidin		Digoxin
Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	Telithromycin, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin	Rifabutin*	Telithromycin

Antikoagulancia, antitrombotika	Dabigatran, tikagrelor	Apixaban, rivaroxaban	Kumariny, cilostazol
Antiepileptika		Karbamazepin*	
Léčiva k terapii diabetu			Repaglinid, saxagliptin
Antihelmintika a antiprotozoika	Halofantrin		Prazikvantel
Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Mizolastin, terfenadin	Ebastin	
Antimigrenika	Námelové alkaloidy, jako je dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin a metylergometrin (metylergonovin)	Eletriptan	
Cytostatika	Irinotekan	Axitinib, dabrafenib,	Bortezomib, busulfan,
		Dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabektedin	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, ponatinib, trimetrexát, vinka alkaloidy
Antipsychotika, anxiolytika, hypnotika a sedativa	Lurasidon, perorální midazolam, pimozid, kvetiapin, sertindol, triazolam		Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam i.v., perospiron, risperidon
Antivirotika pro systémovou aplikaci		Simeprevir	Maravirok, indinavir**, ritonavir**, sachinavir
Beta-blokátory			Nadolol
Blokátory kalciových kanálů	Bepridil, lerkanidipin, nisoldipin	Felodipin	Jiné dihydropyridiny, verapamil
Léčivé přípravky pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění, různé třídy látek	Aliskiren, ivabradin, ranolazin	Riociguát	Bosentan
Diuretika	Eplerenon		
Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	Cisaprid, domperidon		Aprepitant

Imunosupresiva		Ciclesonid, everolimus, temsirolimus	Budesonid, cyklosporin, dexamethason, flutikason, methylprednisolon, sirolimus, takrolimus
Látky upravující hladinu lipidů	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin	
Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest		Salmeterol	
Antidepresiva			Reboxetin
Urologika	Darifenacin, fesoterodin u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin, sildenafil k léčbě plicní hypertenze, solifenacin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně težkou až těžkou poruchou funkce jater, vardenafil u mužů nad 75 let	Tolterodin, vardenafil u mužů ve věku 75 let a mladších	Fesoterodin, oxybutynin, sildenafil, k léčbě erektilní dysfunkce, solifenacin, tadalafil
Ostatní	Kolchicin, u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin	Kolchicin	Alitretinoin (perorální léková forma), cinakalcet, tolvaptan

* Viz také „Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci itrakonazolu“
** Viz také „Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci itrakonazolu“
*** Byly hlášeny torsade de pointes

Léčivé přípravky, jejichž plazmatická koncentrace může být itrakonazolem snížena
Současné podávání itrakonazolu s NSAID meloxikamem může snížit plazmatickou koncentraci meloxikamu. Při současném podávání meloxikamu s itrakonazolem se doporučuje opatrnost; to zahrnuje monitorování s ohledem na sníženou účinnost meloxikamu a v případě potřeby úpravu dávky.

Pediatrická populace
Studie k identifikaci interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Užívání itrakonazolu je v těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). Prokanazol lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu itrakonazolem.
Ve studiích na zvířatech prokázal itrakonazol reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
Informace o užívání itrakonazolu během těhotenství jsou omezené. V rámci sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy kongenitálních abnormalit, zahrnujících skeletální, urogenitální, kardiovaskulární a oftalmologické malformace včetně chromozomálních a mnohočetných malformací. Kauzální vztah s itrakonazolem nebyl prokázán.
Epidemiologické údaje o expozici itrakonazolu během prvního trimestru těhotenství (u většiny pacientek krátkodobě léčených pro vulvovaginální kandidózu) neukázaly zvýšené riziko malformací

v porovnání s kontrolními subjekty, které nebyly vystaveny žádným známým teratogenům. Studie na potkanech ukázaly, že itrakonazol prochází placentou.

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku, které užívají itrakonazol, mají používat antikoncepční opatření. V účinných antikoncepčních opatřeních je nezbytné pokračovat až do příští menstruace po ukončení léčby přípravkem Prokanazol.

Kojení
Omezené údaje naznačují, že itrakonazol přestupuje do mateřského mléka v malém množství. Klinické zkušenosti s podáváním itrakonazolu v období kojení nejsou doloženy. Vzhledem k nedostatku údajů a možným rizikům itrakonazolu (zejména možnému poškození jater) není vhodné jej podávat v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možnost výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, poruchy zraku a ztráta sluchu (viz bod 4.8), které mohou v některých případech nastat.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled nežádoucích účinků
Níže uvedený seznam uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Časté	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Infekce a infestace		sinusitida, infekce horních cest dýchacích, rinitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie	
Endokrinní poruchy				pseudoaldosteronismus
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita (viz bod 4.4)	sérová nemoc, angioneurotický edém, anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy			hypertriacylglycerolemie	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy		parestezie hypestezie dysgeuzie	

Poruchy oka			poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění a diplopie)	
Poruchy ucha a labyrintu			dočasná nebo trvalá ztráta sluchu (viz bod 4.4), tinitus	
Srdeční poruchy			městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4), bradykardie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	abdominální bolest nauzea	zvracení průjem zácpa dyspepsie flatulence	pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		abnormální funkce jater	těžká hepatotoxicita (včetně některých případů akutního selhání jater s letálním důsledkem) (viz bod 4.4), hyperbilirubinemie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		kopřivka vyrážka svědění	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, alopecie, fotosenzitivita.	
Poruchy ledvin a močových cest			polakisurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		menstruační poruchy	erektilní dyfunkce	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			edém	
Vyšetření			zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi	

Popis vybraných nežádoucích účinků
Následující seznam obsahuje další nežádoucí účinky spojované s itrakonazolem, které byly hlášené z klinických studií s itrakonazolem ve formě perorálního roztoku a itrakonazolem i.v., kromě nežádoucího účinku "zánět v místě aplikace injekce", který je specifický pro injekční podání.

Poruchy krve a lymfatického systému: granulocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy: hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie
Psychiatrické poruchy: stavy zmatenosti
Poruchy nervového systému: periferní neuropatie (viz bod 4.4), závrať, somnolence, třes
Srdeční poruchy: srdeční selhání, selhávání levé síně, tachykardie
Cévní poruchy: hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: plicní edém, dysfonie, kašel
Gastrointestinální poruchy: gastrointestinální poruchy
Poruchy jater a žlučových cest: selhání jater (viz bod 4.4), hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně: erytematózní vyrážka, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivé tkáně: myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest: porucha funkce ledvin, močová inkontinence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: generalizovaný edém, otok obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, únava, zimnice
Vyšetření: zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny laktát dehydrogenázy v krvi, zvýšení hladiny urey v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, abnormální močové testy

Pediatrická populace
Bezpečnost itrakonazolu ve formě tobolek byla hodnocena u 165 pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let, kteří se zúčastnili 14 klinických studií (4 dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie, 9 otevřených studií a 1 studie s otevřenou fází následovanou dvojitě zaslepenou fází). Tito pacienti dostali alespoň jednu perorální dávku itrakonazolu k léčbě plísňových infekcí a poskytli údaje o bezpečnosti. Na základě souhrnných údajů o bezpečnosti z těchto klinických studií byly u pediatrických pacientů nejčastěji hlášeny tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (3,0 %), zvracení (3,0 %), bolest břicha (2,4 %), průjem (2,4 %), abnormální jaterní funkce (1,2 %), hypotenze (1,2 %), nauzea (1,2 %) a kopřivka (1,2 %). Obecně je charakter nežádoucích účinků u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých, ale jejich výskyt je u pediatrických pacientů vyšší.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky
Nežádoucí účinky hlášené při předávkování obecně odpovídají nežádoucím účinkům již uvedeným v tomto souhrnu údajů o přípravku pro itrakonazol (viz bod 4.8).

Léčba
V případě předávkování je třeba přijmout podpůrná opatření. Itrakonazol nelze odstranit hemodialýzou. Specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC02.

Mechanismus účinku
Studie *in vitro* prokázaly, že itrakonazol inhibuje syntézu ergosterolu inhibicí mykotické 14α-demethylázy. To vede k vyčerpání ergosterolu a k narušení membránové syntézy hub. Ergosterol je důležitou složkou buněčných membrán hub.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou
Pochopení vztahu mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou itrakonazolu a obecně triazolů je nedostatečné a je komplikováno omezeným pochopením farmakokinetiky antimykotických látek.

Mechanismy resistence
Zdá se, že rezistence hub vůči azolům se vyvíjí pomalu a je často způsobena různými genetickými mutacemi. Byly popsány následující mechanismy:
- Nadměrná exprese genu ERG11, který kóduje 14-alfa-demethylázu (cílový enzym).
- Bodové mutace v ERG11, které vedou ke snížené afinitě 14-alfa-demethylázy k itrakonazolu. Nadměrná exprese transportéru léčiva, která vede ke zvýšenému vylučování itrakonazolu z buněk hub (tj. odstranění itrakonazolu z místa působení).
- Zkřížená rezistence. Zkřížená rezistence mezi léčivy ze třídy azolů byla pozorována u druhů rodu *Candida*, ačkoli rezistence na jedno léčivo z této třídy nemusí nutně znamenat rezistenci na jiné azoly.

Hraniční hodnoty
Hraniční hodnoty pro itrakonazol byly stanoveny podle hraničních hodnot antimykotik Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), verze 10.0, platné od 04.02.2020.

Druhy rodu *Candida* a *Aspergillus*	**Minimální inhibiční koncentrace (MIC) Hraniční hodnota (mg/l)**	
	≤ S (citlivý)	**> R (rezistentní)**
Candida albicans	0,06	0,06
Candida dubliniensis	0,06	0,06
Candida parapsilosis	0,125	0,125
Candida tropicalis	0,125	0,125
Aspergillus flavus[1,2]	1	1
Aspergillus fumigatus[1,2]	1	1
Aspergillus nidulans[1,2]	1	1
Aspergillus terreus[1,2]	1	1

V současné době není dostatek důkazů ke stanovení klinických hraničních hodnot pro *Candida glabrata*[3], *C. krusei*[3], *C. guilliermondi*[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. Druhy jsou rezistentní, ale v některých klinických situacích (neinvazivní formy infekce) lze itrakonazol použít za předpokladu, že je zajištěna dostatečná expozice".
[3] Epidemiologické mezní hodnoty (ECOFF) pro tyto druhy jsou obecně vyšší než pro *C. albicans*.
[4] Epidemiologické mezní 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.

Při použití metod CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 2. vydání, 2020) nebyly dosud stanoveny interpretovatelné hraniční hodnoty itrakonazolu pro druhy rodu *Candida* a askomycety.

Studie *in vitro* prokázaly, že itrakonazol inhibuje růst širokého spektra hub patogenních pro člověka v koncentracích obvykle mezi ≤ 0,025 a 0,8 µg / ml. Tyto zahrnují:

Dermatofyty (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum*); kvasinkové houby (*Candida spp. včetně C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata a C. krusei, Cryptococcus neoformans, Malassezia spp., Trichosporum spp., Geotrichum spp*.); *Aspergillus spp* .; *Histoplasma spp.* vč. *H. capsulatum; Paracoccidioides brasiliensis; Sporothrix schenckii; Fonsecaea spp .; Cladosporium spp .; Blastomyces dermatitides; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei* a také řada dalších hub a kvasinek.

Candida krusei, Candida glabrata a *Candida tropicalis* jsou obecně nejméně citlivé druhy rodu *Candida*, přičemž některé izoláty jasně prokazují rezistenci na itrakonazol *in-vitro*.

Nejdůležitějšími druhy hub, které nejsou inhibovány itrakonazolem, jsou zygomycety (například *Rhizopus spp.; Rhizomucor spp.; Mucor spp. a Absidia spp.); Fusarium spp.; Scedosporium spp*. a *Scopulariopsis spp*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti
Maximální plazmatické hladiny itrakonazolu je dosaženo do 2-5 hodin po perorálním podání. V důsledku nelineární farmakokinetiky dochází ke kumulaci itrakonazolu v plazmě při opakovaném podávání. Obecně je ustálené koncentrace dosaženo přibližně za 15 dní, s hodnotami C_{max} 0,5 µg / ml po dávce 100 mg jednou denně, 1,1 µg / ml po dávce 200 mg jednou denně a 2,0 µg / ml po dávce 200 mg dvakrát denně. Terminální poločas eliminace itrakonazolu se obvykle pohybuje mezi 16 a 28 hodinami po podání jednorázové dávky a při opakovaném podávání stoupá na 34 až 42 hodin. Pokud je léčba ukončena, plazmatická koncentrace itrakonazolu klesne téměř na hodnotu limitu detekce během 7 až 14 dnů, v závislosti na dávce a délce léčby. Průměrná plazmatická clearance itrakonazolu po intravenózním podání je 278 ml/min. Kvůli nasycenému metabolismu v játrech klesá clearance itrakonazolu při vyšších dávkách.

Absorpce
Po perorálním podání je itrakonazol rychle absorbován. Maximální plazmatické hladiny nezměněného léčiva je dosaženo během 2 až 5 hodin po podání tobolky. Absolutní biologická dostupnost itrakonazolu je 55 %. Maximální perorální biologické dostupnosti je dosaženo, pokud je itrakonazol užíván bezprostředně po běžném jídle.

Absorpce itrakonazolu je narušena u pacientů se sníženou aciditou žaludku, jako jsou pacienti užívající léčivé přípravky ke snížení žaludeční sekrece (např. antagonisté H2-receptorů nebo inhibitory protonové pumpy) nebo pacienti s achlorhydrií způsobenou určitým onemocněním (viz body 4.4 a 4.5). Podáváním itrakonazolu nalačno lze zvýšit absorpci, pokud se užívá s kyselým nápojem, jako je kolový nápoj.

Pokud byl itrakonazol užíván nalačno v jedné 200mg dávce s kolovým nápojem a bez stravy po předléčení ranitidinem (antagonista H2-receptoru), byla absorpce itrakonazolu srovnatelná s absorpcí samotného itrakonazolu.

Expozice itrakonazolu je u tobolek nižší než u perorálního roztoku, pokud je podána stejná dávka.

Distribuce
Itrakonazol se z 99,8 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na plazmatický albumin (99,6 % pro hydroxymetabolit). Itrakonazol má také významnou afinitu k lipidům. Pouze 0,2 % látky je přítomno v plazmě ve volné formě. Itrakonazol má velký distribuční objem v těle > 700 l, což naznačuje jeho rozsáhlou distribuci do tělesných tkání: koncentrace nalezené v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a svalech byly 2 až 3násobně vyšší než odpovídající plazmatické koncentrace a absorpce do keratinových tkání, zejména do kůže, byla až čtyřnásobně vyšší. Koncentrace v mozkomíšním moku jsou podstatně nižší než v plazmě, lze však prokázat účinnost proti infekcím v mozkomíšním moku.

Biotransformace
Itrakonazol je rozsáhle metabolizován v játrech a produkuje velké množství metabolitů. Studie *in vitro* prokázaly, že CYP3A4 je základním enzymem v metabolismu itrakonazolu. Hlavním metabolitem je hydroxyitrakonazol, který má antimykotickou aktivitu srovnatelnou s itrakonazolem *in vitro*. Minimální plazmatické koncentrace metabolitů jsou přibližně dvojnásobně vyšší než koncentrace itrakonazolu.

Eliminace
Itrakonazol je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů močí (35 %) a stolicí (54 %) během jednoho týdne po podání roztoku obsahujícího itrakonazol. Renální exkrece itrakonazolu a aktivního metabolitu hydroxyitrakonazolu představuje méně než 1% intravenózní dávky. Po perorální radioaktivně značené dávce se vylučování nezměněné látky stolicí pohybuje mezi 3 % a 18 % podané dávky.

Protože se redistribuce itrakonazolu z keratinové tkáně zdá být zanedbatelná, lze předpokládat, že itrakonazol je z těchto tkání eliminován epidermální regenerací. Zatímco itrakonazol již nelze detekovat v plazmě do 7 dnů po ukončení léčby, terapeutické hladiny zůstávají v kůži po dobu 2 až 4 týdnů po 4 týdnech léčby. V nehtu lze hladiny itrakonazolu detekovat do 1 týdne od začátku léčby; po ukončení 3měsíčního léčebného cyklu lze v nehtu detekovat terapeutické hladiny po dobu dalších nejméně 6 měsíců.

Zvláštní populace
Porucha funkce jater
Itrakonazol je převážně metabolizován v játrech. Byla provedena farmakokinetická studie na 6 zdravých subjektech a 12 pacientech s jaterní cirhózou, jimž byla podána jedna 100 mg dávka itrakonazolu ve formě tobolek. U pacientů s jaterní cirhózou bylo ve srovnání se zdravými jedinci pozorováno statisticky významné snížení průměrné C_{max} (47%) a zdvojnásobení eliminačního poločasu itrakonazolu (37 ± 17 oproti 16 ± 5 hodin). Celková expozice itrakonazolu měřená pomocí AUC však byla u pacientů s jaterní cirhózou a u zdravých subjektů podobná. Nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém užívání itrakonazolu u pacientů s cirhózou jater (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin
K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Farmakokinetická studie, ve které byla podána jedna dávka 200 mg itrakonazolu (4 tobolky po 50 mg), byla provedena na třech skupinách pacientů s poruchou funkce ledvin (uremie: n = 7; hemodialýza: n = 7; a kontinuální ambulantní peritoneální dialýza: n = 5). U uremických pacientů s průměrnou clearance kreatininu 13 ml / min × 1,73 m^2 byla expozice měřená AUC mírně snížena ve srovnání s pacienty s normálními parametry. Tato studie neprokázala žádný významný účinek hemodialýzy nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy na farmakokinetiku itrakonazolu (T_{max}, C_{max} a AUC_{0-8h}). Křivka závislosti plazmatické koncentrace na čase ukázala vysokou interindividuální variabilitu ve všech třech skupinách.

Po jednorázové intravenózní dávce byly průměrné terminální poločasy itrakonazolu u pacientů s lehkou (definovanou v této studii jako CrCl 50–79 ml / min), středně těžkou (definovanou v této studii jako CrCl 20–49 ml / min) a těžkou poruchou funkce ledvin (definované v této studii jako CrCl <20 ml / min) srovnatelné s těmi u zdravých subjektů (průměrné rozmezí 42–49 hodin u pacientů s poruchou funkce ledvin a 48 hodin u zdravých subjektů). Celková expozice itrakonazolu měřená pomocí AUC byla snížena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin přibližně o 30 %, respektive o 40 %, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém užívání itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dialýza nemá žádný vliv na poločas nebo clearance itrakonazolu nebo hydroxyitrakonazolu.

Pediatrická populace
O použití itrakonazolu u pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Klinické farmakokinetické studie u dětí a dospívajících ve věku od 5 měsíců do 17 let byly provedeny s tobolkami itrakonazolu, perorálním roztokem a s intravenózní formou. Individuální dávkování tobolek a perorálního roztoku se pohybuje mezi 1,5 a 12,5 mg / kg tělesné hmotnosti / den, užívaných jednou nebo dvakrát denně. Intravenózní forma byla použita buď jako jediná infuze 2,5 mg / kg tělesné hmotnosti nebo jako infuze 2,5 mg / kg tělesné hmotnosti jednou nebo dvakrát denně. Při stejné denní dávce podávané ve dvou dávkách denně ve srovnání s jednou dávkou denně byly maximální a minimální koncentrace srovnatelné s dospělými, kterým byla podávána jedna dávka denně. Nebyla pozorována žádná významná závislost AUC itrakonazolu nebo celkové tělesné clearance na věku; byla však zjištěna slabá souvislost mezi věkem a distribučním objemem itrakonazolu, C_{max} a rychlostí terminálního poločasu eliminace. Clearance a distribuční objem itrakonazolu se zdají být závislé na tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Itrakonazol není primárním karcinogenem u potkanů v dávkách až 13 mg/kg/den (samci) a 52 mg/kg/den (samice) nebo u myší v dávkách až 80 mg/kg/den (jednonásobek maximální doporučené dávky pro člověka [MRHD] na základě mg/m^2/den).

Předklinické údaje o itrakonazolu neprokázaly genotoxicitu, primární karcinogenitu ani negativní vliv na fertilitu. Při vysokých dávkách 40 a 80 mg/kg/den (1 a 2násobek MRHD v mg/m^2) byly pozorovány účinky v kůře nadledvin, játrech a mononukleárním fagocytárním systému. Zdá se však, že mají malý význam pro navrhované klinické použití. Obecně byla po dlouhodobém podávání itrakonazolu u mladých psů zjištěna nižší kostní minerální hustota (až do 20 mg/kg/den [2násobek MRHD v mg/m^2/den] nebyla pozorována toxicita) a snížená aktivita kostní růstové ploténky. U potkanů bylo pozorováno ztenčení *substancia compacta* velkých kostí a zvýšená křehkost kostí.

Itrakonazol byl podroben řadě standardních předklinických testů bezpečnosti. Studie akutní toxicity na myších, potkanech, morčatech a psech naznačují velké rozmezí bezpečnosti. Studie toxicity na potkanech a psech po dlouhodobém podávání ukázaly, že itrakonazol má primární toxický účinek na různé orgány nebo tkáně: kůra nadledvin, játra a mononukleární fagocytární systém; navíc došlo k poruchám metabolismu lipidů, které se projevovaly ve formě xantomových buněk v různých orgánech. Po vysokých dávkách histologie kůry nadledvin ukázala reverzibilní otok s buněčnou hypertrofií *zona reticularis* a *fasciculata*, která byla někdy doprovázena ztenčením *zona glomerulosa*. Při vysokých dávkách byly zjištěny reverzibilní změny v játrech. Mírné změny byly pozorovány v sinusoidních buňkách a ve vakuolizaci hepatocytů, přičemž tyto ukazovaly na buněčnou dysfunkci, ale bez viditelné hepatitidy nebo hepatocelulární nekrózy.
Histologické změny mononukleárního fagocytového systému byly charakterizovány hlavně makrofágy se zvýšeným množstvím albuminového materiálu v různých parenchymových tkáních.

Nejsou žádné známky mutagenního potenciálu itrakonazolu. U myší a samic potkanů nevykazoval itrakonazol žádné primární karcinogenní účinky. U samců potkanů byl prokázán zvýšený výskyt sarkomu měkkých tkání, který je přičítán nárůstu nenádorové, chronické zánětlivé reakce pojivové tkáně v důsledku zvýšené hladiny cholesterolu a usazenin cholesterolu v pojivové tkáni. Celkový výskyt nádorů u potkanů, kterým byl itrakonazol podáván, byl srovnatelný s kontrolní skupinou.

Během léčby itrakonazolem nebyly zaznamenány žádné známky primárního vlivu na fertilitu. Bylo zjištěno, že vysoké dávky itrakonazolu způsobují u potkanů a myší zvýšení maternální toxicity, embryotoxicity a teratogenity závislé na dávce. U potkanů se teratogenita projevovala primárně ve formě kosterních defektů, u myší ve formě encefalokél a makroglosie. U králíků nebyly pozorovány žádné podobné účinky (dávka až 80 mg/kg tělesné hmotnosti). Ve studii perinatálního a postnatálního vývoje nebyly pozorovány žádné účinky, s výjimkou mírného snížení hmotnosti u mladých zvířat a ve skupině s dávkou 80 mg/kg tělesné hmotnosti, způsobené sníženým příjmem krmiva a přírůstkem hmotnosti u samic. K deformacím nedošlo.

Po dlouhodobém podávání itrakonazolu byl u mladých psů pozorován nižší obsah minerálů v kostech. Ve třech toxikologických studiích na potkanech způsobil itrakonazol poškození kostí. Toto poškození zahrnovalo sníženou aktivitu kostní růstové ploténky, ztenčení *substancia compacta* velkých kostí a zvýšenou křehkost kostí.

Reprodukční toxicita
Bylo zjištěno, že itrakonazol způsobuje na dávce závislé zvýšení mateřské toxicity, embryotoxicity a teratogenity u potkanů při dávce 40 mg/kg/den a u myší při dávce 80 mg/kg/den (jednonásobek maximální doporučené dávky pro člověka na základě mg/m^2/den). U potkanů se teratogenita projevila především ve formě defektů skeletu, u myší ve formě encefalokély a makroglosie. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky při dávce do 80 mg/kg/den (čtyřnásobek MRHD v mg/m^2/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zrněný cukr (sacharóza, kukuřičný škrob)
Poloxamer 188
Hypromelóza
Indigokarmín (E 132)
Chinolinová žluť (E 104)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/ PVC/Al (neprůhledný) blistr, krabička.
Velikost balení: 4, 6, 14, 18, 28 nebo 30 tobolek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/243/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 3. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2026