

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ITRACONAZOLE/KLEVA 10 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA 10 mg/ml perorální roztok obsahuje 10 mg itraconazolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

400 mg hydroxypropyl- β cyclodextrinu;

260 mg sorbitolu;

104 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Žlutý, čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- K léčbě orální a/nebo ezofageální kandidózy u HIV pozitivních pacientů nebo jinak imunokompromitovaných pacientů.
- K profylaxi hlubokých mykotických infekcí, u nichž se předpokládá citlivost na itraconazol, pokud je standardní léčba považována za nevhodnou; u pacientů s hematologickou malignitou nebo u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně, u nichž se očekává neutropenie (tj. <500 buněk/ μ l). V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje o klinické účinnosti v prevenci aspergilózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro optimální absorpci je nezbytné užívat přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok nalačno (pacientům je doporučeno zdržet se jídla nejméně ještě jednu hodinu po podání roztoku).

Při léčbě orální a/nebo ezofageální kandidózy je třeba perorální roztok před polknutím „poválet“ v celé dutině ústní (přibližně 20 sekund). Po polknutí se ústa nemají vyplachovat.

Léčba orální a/nebo ezofageální kandidózy: 200 mg (20 ml) denně ve dvou dávkách nebo alternativně v jedné dávce, po dobu 1 týdne. Pokud po 1 týdnu nedojde k žádné odpovědi, má léčba pokračovat ještě další týden.

Léčba orální a/nebo ezofageální kandidózy rezistentní na flukonazol: 100 mg až 200 mg (10–20 ml) dvakrát denně po dobu 2 týdnů. Pokud se po 2 týdnech nedostaví žádná odpověď, má léčba pokračovat další 2 týdny. Jestliže se nedostaví známky zlepšení, nemá být denní dávka 400 mg podávána déle než 14 dní.

Profylaxe mykotických infekcí: 5 mg/kg denně podávaných ve dvou dávkách. V klinických studiích byla profylaktická léčba zahájena bezprostředně před zahájením cytostatické léčby a obvykle jeden týden před transplantací. V léčbě se pokračovalo až do obnovení neutrofilů (tj. > 1000 buněk/μl).

Z klinických studií u neutropenických pacientů vyplývá, že farmakokinetické parametry se mezi jednotlivci výrazně liší. Je třeba brát v úvahu sledování krevních hladin, zejména v případě gastrointestinálního poškození, průjmu a při dlouhodobém podávání léku.

Použití u pacientů se sníženou motilitou gastrointestinálního traktu

Při léčbě pacientů se závažnými plísňovými infekcemi nebo při podávání jako profylaxe proti plísním u jedinců s abnormální motilitou gastrointestinálního traktu by měli být pacienti pečlivě sledováni a v případě potřeby by mělo být zváženo farmakologické terapeutické sledování, pokud je to možné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA u dětí nebyla stanovena. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Použití perorálního roztoku ITRACONAZOLE/KLEVA u pediatrických pacientů se nedoporučuje, pokud není zjištěno, že potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem (viz bod 4.4).

Profylaxe plísňových infekcí: u neutropenických dětí nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti. S podáváním dávky 5 mg/kg/den rozdělené do dvou dávek jsou k dispozici omezené zkušenosti s bezpečností (viz bod 4.8).

Starší osoby

Vzhledem k tomu, že klinické údaje o použití přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA u starších pacientů jsou omezené, doporučuje se použití přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA u těchto pacientů pouze v případě, že se zjistí, že potenciální přínos převažuje nad možnými riziky. Obecně se doporučuje zvážit volbu dávky pro staršího pacienta s ohledem na častější výskyt snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžného onemocnění nebo jiné farmakoterapie (viz bod 4.4).

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Údaje o použití perorálního itraconazolu u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. Při podávání tohoto přípravku u této populace pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti. (viz bod 5.2).

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Údaje o použití perorálního itraconazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou omezené. Expozice itraconazolu může být u některých pacientů s poruchou funkce ledvin nižší a u těchto osob užívajících přípravek ve formě tobolek byly pozorovány velké interindividuální rozdíly (viz bod 5.2). Při podávání tohoto léčivého přípravku této populaci pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti a na základě posouzení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na alternativní antimykotikum.

Způsob podávání

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním.
Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Perorální roztok ITRACONAZOLE/KLEVA je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na itraconazol nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Perorální roztok ITRACONAZOLE/KLEVA nemá být podáván pacientům s prokázanou komorovou dysfunkcí, jako je městnavé srdeční selhání (CHF) nebo s anamnézou CHF, s

výjimkou léčby život ohrožujících nebo jiných závažných infekcí. Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

- Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok nesmí být používán během těhotenství v indikacích neohrožujících život (viz bod 4.6).
- Současné podávání řady substrátů CYP3A4 je s přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok kontraindikováno (viz body 4.4 a 4.5). Patří mezi ně např:

Analgetika - Anestetika		
Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)		
Antibakteriální přípravky pro systémové použití. Antimykobakteriální přípravky – Antimykotika pro systémové použití		
Isavukonazol		
Anthelmintika; Antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika pro systémové použití		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastické látky		
Irinotekan		
Antitrombotika		
Dabigatran	Tikagrelor	
Antivirotika pro systémové použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)		
Kardiovaskulární systém (látky působící na systém renin-angiotenzin, antihypertenziva, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, srdeční terapie, diuretika)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepridil	Eplerenon	Chinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lerkanidipin	Sildenafil (plicní hypertenze)
Gastrointestinální léčiva, včetně léčiv proti průjmu, střevních protizánětlivých/protiinfekčních léčiv. Antiemetika a léčiva proti nauzei – Léčiva proti zácpě - Léčiva na funkční gastrointestinální poruchy		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Lipidy modifikující látky		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; psycholeptika (např. antipsychotika, anxiolytika a hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (perorální)	Kvetiapin	Triazolam
Urologika		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater)
Dapoxetin	Fesoterodin (u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater)	Vardenafil (u pacientů starších 75 let)
Různá léčiva a další látky		

Kolchicin (u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater)	Eliglustat (u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory (PM) CYP2D6, středními (IM) metabolizátory CYP2D6 nebo rychlými (EM) metabolizátory, kteří užívají silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6)	
--	--	--

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pacientů s poruchou gastrointestinální motility

Při léčbě pacientů se závažnými mykotickými infekcemi nebo při profylaktickém podávání mykotických infekcí osobám s poruchou gastrointestinální motility mají být pacienti pečlivě sledováni a v případě potřeby má být zváženo farmakoterapeutické monitorování, pokud je k dispozici.

Zkřížená hypersenzitivita

Nejsou k dispozici žádné informace o zkřížené hypersenzitivitě mezi itraconazolem a jinými azolovými antimykotiky. Při předepisování perorálního roztoku ITRACONAZOLE/KLEVA pacientům s přecitlivělostí na jiné azoly je třeba zvýšené opatrnosti.

Účinky na srdce

Ve studii se zdravými dobrovolníky s itraconazolem bylo pozorováno přechodné asymptomatické snížení ejekční frakce levé komory.

Bylo prokázáno, že itraconazol má negativní inotropní účinek a byl spojován s hlášenými o městnavém srdečním selhání. Srdeční selhání bylo častěji hlášeno u pacientů užívajících celkovou denní dávku 400 mg ve srovnání s pacienty s nižšími celkovými denními dávkami, což naznačuje, že riziko srdečního selhání se může zvyšovat s celkovou denní dávkou itraconazolu.

Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA má být používán u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo s městnavým srdečním selháním v anamnéze pouze tehdy, pokud přínos jasně nepřevažuje nad rizikem. Při tomto individuálním posouzení přínosu a rizika mají být zohledněny faktory, jako je závažnost indikace, dávka a délka léčby a individuální rizikové faktory městnavého srdečního selhání. Tito pacienti mají být informováni o známkách a příznacích městnavého srdečního selhání, mají být léčeni s opatrností a během léčby mají být sledováni z hlediska známek a příznaků městnavého srdečního selhání. Pokud se takové známky nebo příznaky během léčby objeví, léčba přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA má být přerušena.

Při současném podávání itraconazolu a blokátorů kalciových kanálů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.5).

Účinky na játra

Při užívání itraconazolu se vyskytly velmi vzácné případy závažné hepatotoxicity, včetně některých případů fatálního akutního selhání jater. Některé z těchto případů se týkaly pacientů bez předchozího jaterního onemocnění. Některé z těchto případů se vyskytly během prvního měsíce léčby, některé dokonce během prvního týdne. U pacientů léčených přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA je třeba zvážit monitorování jaterních funkcí. Pacienti mají být poučeni, aby svému lékaři okamžitě hlásili známky a příznaky naznačující hepatitidu, jako jsou anorexie, nevolnost, zvracení, únava, bolesti břicha nebo tmavá moč. U těchto pacientů má být léčba okamžitě ukončena a má být provedeno vyšetření jaterních funkcí. Většina případů závažné hepatotoxicity se týkala pacientů, kteří měli již existující jaterní onemocnění, byli léčeni pro systémové indikace, měli významné další zdravotní potíže a/nebo užívali jiné hepatotoxické léky.

Pediatrická populace

Klinické údaje o použití itraconazolu u pediatrických pacientů jsou omezené. Použití přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok u pediatrických pacientů se nedoporučuje, pokud není zjištěno, že potenciální přínos převažuje nad možnými riziky.

Použití u starších osob

Vzhledem k tomu, že klinické údaje o použití itraconazolu u starších pacientů jsou omezené, doporučuje se použití přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok u těchto pacientů pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží nad potenciálními riziky. Obecně se doporučuje zvážit volbu dávky pro staršího pacienta s ohledem na vyšší výskyt snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžné onemocnění nebo léčbu jinými léky (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Údaje o použití perorálního itraconazolu u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. Při podávání přípravku této populaci pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Doporučuje se, aby pacienti s poruchou jaterních funkcí byli při podávání itraconazolu pečlivě sledováni. Při rozhodování o zahájení léčby jinými léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A4 se doporučuje vzít v úvahu prodloužený eliminační poločas itraconazolu pozorovaný v klinické studii s jednorázovým perorálním podáním tobolek itraconazolu u pacientů s cirhózou.

U pacientů se zvýšenými nebo abnormálními hodnotami jaterních enzymů nebo aktivním jaterním onemocněním nebo u pacientů, u kterých se vyskytla jaterní toxicita při užívání jiných léčivých přípravků, se léčba přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA důrazně nedoporučuje, pokud se nejedná o závažný nebo život ohrožující stav, kdy očekávaný přínos převažuje nad rizikem. Monitorování jaterních funkcí se doporučuje u pacientů s již existujícími abnormalitami jaterních funkcí nebo u pacientů, u nichž se vyskytla jaterní toxicita při užívání jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Údaje o použití perorálního itraconazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou omezené. Expozice itraconazolu může být u některých pacientů s poruchou funkce ledvin nižší a u těchto osob užívajících přípravek ve formě tobolek byly pozorovány velké interindividuální rozdíly (viz bod 5.2). Při podávání tohoto léčivého přípravku této populaci pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti a na základě posouzení klinické účinnosti lze zvážit úpravu dávky nebo přechod na alternativní antimykotikum.

Profylaxe u neutropenických pacientů

V klinických studiích byl nejčastějším nežádoucím účinkem průjem. Tato porucha gastrointestinálního traktu může vést ke zhoršené absorpci a může změnit mikrobiální flóru, což může potenciálně podporovat kolonizaci plísněmi. V těchto případech je třeba zvážit přerušování podávání přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok.

Léčba těžce neutropenických pacientů

Itrakonazol jako léčba orální a/nebo jícnové kandidózy nebyl u těžce neutropenických pacientů zkoumán. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem (viz bod 5.2) se přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok nedoporučuje k zahájení léčby u pacientů s bezprostředním rizikem systémové kandidózy.

Ztráta sluchu

U pacientů léčených itraconazolem byla hlášena přechodná nebo trvalá ztráta sluchu. Několik těchto hlášení se týkalo současného podávání chinidinu, který je kontraindikován (viz body 4.3 a 4.5). Ztráta sluchu obvykle ustoupí po ukončení léčby, ale u některých pacientů může přetrvávat.

Cystická fibróza

U pacientů s cystickou fibrózou bylo pozorováno kolísání plazmatických hladin itraconazolu vedoucí k subterapeutickým koncentracím. Riziko subterapeutických koncentrací může být vyšší u pacientů ve

věku < 16 let. Pokud pacient nereaguje na přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok, je třeba zvážit přechod na alternativní léčbu.

Neuropatie

Pokud se objeví neuropatie, kterou lze přičíst přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok, léčba má být ukončena.

Zkřížená rezistence

Při systémové kandidóze, pokud existuje podezření na flukonazol-rezistentní kmeny rodu *Candida*, nelze předpokládat, že jsou citlivé na itraconazol, proto by měla být jejich citlivost testována před zahájením léčby itraconazolem.

Interakční potenciál

Současné podávání některých léčivých přípravků s itraconazolem může vést ke změnám v účinnosti nebo bezpečnosti itraconazolu a/nebo současně podávaného léčiva. Například použití itraconazolu s látkami indukujícími CYP3A4 může vést k subterapeutickým plazmatickým koncentracím itraconazolu, a tím k selhání léčby. Kromě toho může použití itraconazolu s některými substráty CYP3A4 vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv a k závažným a/nebo potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům, jako je prodloužení intervalu QT a komorové tachyarytmie, včetně torsade de pointes, fatální arytmie. Další informace o závažných nebo život ohrožujících nežádoucích reakcích, které by se mohly vyskytnout v případě zvýšených plazmatických koncentrací tohoto léčivého přípravku, by měl lékař vyhledat v informacích o současně podávaném léčivém přípravku. Doporučení týkající se současného podávání léčivých přípravků, které jsou v kombinaci s itraconazolem kontraindikovány, nedoporučeny nebo doporučeny k použití s opatrností, viz body 4.3 a 4.5.

Zaměnitelnost

Střídané používání přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA tobolky a přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok se nedoporučuje. Je to proto, že expozice léčivu je při podání stejné dávky přípravku vyšší u perorálního roztoku než u tobolek.

Pomocné látky přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok

Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok obsahuje 10 400 mg sorbitolu v každé 40 ml dávce, což odpovídá 260 mg/ml. Je třeba vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktózu) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) v potravě. Obsah sorbitolu v perorálních léčivých přípravcích může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Pacienti s dědičnou intolerancí fruktózy (HFI) by tento léčivý přípravek neměli užívat. Sorbitol může způsobit gastrointestinální potíže a mírný projímavý účinek.

ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 40 ml dávky, tj. v podstatě "bez sodíku".

ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok obsahuje 16 000 mg cyklodextrinu v každé 40 ml dávce, což odpovídá 400 mg/ml. Cyklodextriny mohou způsobit zažívací obtíže, např. průjem. O účincích cyklodextrinu u dětí ve věku < 2 roky není dostatek informací. Proto má být případ od případu posouzen poměr rizika a přínosu pro pacienta při použití přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok (viz bod 4.2).

ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok obsahuje 4 160 mg propylenglykolu v každé 40 ml dávce odpovídající 104 mg/ml a nesmí se používat během těhotenství, s výjimkou život ohrožujících případů, kdy potenciální přínos pro matku převažuje nad potenciálním poškozením plodu (viz. Bod 4.3). ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok se nesmí používat během kojení (viz bod 4.6). Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může u dětí mladších 5 let vyvolat nežádoucí reakce. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je nutné

sledování, protože byly hlášeny nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako je porucha funkce ledvin (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a dysfunkce jater.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Itrakonazol je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Farmakokinetiku itrakonazolu mohou ovlivnit i další látky, které buď sdílejí tuto metabolickou cestu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-glykoproteinu a inhibitor proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP).

Itrakonazol může modifikovat farmakokinetiku dalších látek, které sdílejí tuto metabolickou dráhu nebo dráhu těchto proteinových transportérů.

Příklady léčivých látek, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itrakonazolu, jsou uvedeny podle tříd léčivých látek v tabulce 1 níže. Příklady léčiv, jejichž plazmatické koncentrace může itrakonazol ovlivnit, jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Vzhledem k počtu interakcí nejsou zahrnuty potenciální změny bezpečnosti nebo účinnosti interagujících léčiv. Další informace naleznete v preskripčních informacích léku, který interaguje.

Interakce popsané v těchto tabulkách jsou klasifikovány jako kontraindikace, nedoporučují se nebo se mají s itrakonazolem užívat s opatrností s ohledem na rozsah zvýšení koncentrace a bezpečnostní profil interagujícího léčiva (další informace viz také body 4.3 a 4.4). Interakční potenciál uvedených léčivých látek byl vyhodnocen na základě farmakokinetických studií u lidí s itrakonazolem a/nebo farmakokinetických studií u lidí s jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) a/nebo údajů in vitro:

- „Kontraindikováno“: za žádných okolností se přípravek nesmí podávat společně s itrakonazolem a až dva týdny po ukončení léčby itrakonazolem.
- „Nedoporučuje se“: užívání přípravku je třeba se vyhnout během léčby itrakonazolem a až dva týdny po jejím ukončení, pokud přínosy nepřeváží potenciálně zvýšené riziko nežádoucích účinků. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se klinické sledování příznaků nebo symptomů potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků souběžně podávaného léku a dávkování se má podle potřeby snížit nebo přerušit. V případě potřeby se doporučuje měřit plazmatické koncentrace současně podávaného léčiva.
- „Používejte s opatrností“: Při současném podávání přípravku s itrakonazolem se doporučuje pečlivé sledování. Během souběžného podávání se doporučuje pečlivě sledovat pacienty, zda se u nich neprojeví známky nebo příznaky potencovaných nebo prodloužených účinků nebo nežádoucích účinků interagujícího léčiva, a v případě potřeby snížit dávkování. V případě potřeby se doporučuje měřit plazmatické koncentrace současně podávaného léčiva.

Interakce uvedené v těchto tabulkách byly charakterizovány ve studiích provedených s doporučenými dávkami itrakonazolu. Rozsah interakce však může záviset na podané dávce itrakonazolu. K silnější interakci může dojít při vyšší dávce nebo při kratším dávkovacím intervalu. Extrapolace výsledků s jinými scénáři dávkování nebo s jinými léčivými přípravky má být prováděna s opatrností.

Po ukončení léčby klesají plazmatické koncentrace itrakonazolu na téměř nedetekovatelné koncentrace během 7 až 14 dnů v závislosti na dávce a na délce léčby. U pacientů s jaterní cirhózou nebo u osob užívajících inhibitory CYP3A4 může být pokles plazmatických koncentrací ještě pozvolnější. To je důležité zejména při zahájení léčby léky, jejichž metabolismus je itrakonazolem ovlivněn. (Viz bod 5.2).

Tabulka 1: Příklady léčiv, které mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci itrakonazolu, dle lékové třídy

Léčivé přípravky perorální [p.o.] (Jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak)	Očekávaný/možný vliv na koncentrace itrakonazolu (↑ = zvýšení, ↔ = beze změny, ↓ = snížení)	Klinický komentář (další informace viz výše a také v bodech 4.3 a 4.4)
Antibakteriální přípravky pro systémové použití - Antimykobakteriální přípravky		
Isoniazid	Isoniazid nebyl přímo studován, ale pravděpodobně snižuje koncentrace itrakonazolu	Nedoporučuje se
Rifampicin p.o. 600 mg jednou denně	Itrakonazol AUC ↓	Nedoporučuje se
Rifabutin p.o. 300 mg jednou denně	Itrakonazol C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Nedoporučuje se
Ciprofloxacin p.o. 500 mg dvakrát denně	Itrakonazol C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Používejte s opatrností
Erythromycin 1 g	Itrakonazol C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Používejte s opatrností
Klarithromycin p.o. 500 mg dvakrát denně	Itrakonazol C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Používejte s opatrností
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Ačkoli to nebylo přímo studováno, je pravděpodobné, že tato léčiva snižují koncentrace itrakonazolu	Nedoporučuje se
Fenytoin p.o. 300 mg jednou denně	Itrakonazol C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxyitakonazol C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Nedoporučuje se
Cytostatika		
Idelalisib	Ačkoli to nebylo přímo studováno, idelalisib pravděpodobně zvyšuje koncentrace itrakonazolu	Používejte s opatrností
Antivirotika pro systémové použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, je pravděpodobné, že tato léčiva zvyšují koncentrace itrakonazolu.	Kontraindikováno
Efavirenz 600 mg	Itrakonazol C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxyitakonazole C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Nedoporučuje se
Nevirapin p.o. 200 mg jednou denně	Itrakonazol C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Nedoporučuje se
Kobicistat, darunavir (potencovaný), elvitegravir (potencovaný ritonavirem), fosamprenavir (potencovaný ritonavirem), ritonavir, saquinavir (potencovaný ritonavirem)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, je pravděpodobné, že tato léčiva zvyšují koncentrace itrakonazolu	Používejte s opatrností
Indinavir p.o. 800 mg třikrát denně	Koncentrace itrakonazolu ↑	Používejte s opatrností

Blokátory kalciových kanálů		
Diltiazem	Ačkoli to nebylo přímo studováno, je pravděpodobné, že diltiazem zvyšuje koncentrace itrakonazolu	Používejte s opatrností
Léky na poruchy související s žaludeční kyselinou		
Antacida (sloučeniny hliníku, vápníku a hořčíku, nebo hydrogenuhličitan sodný), antagonisté H ₂ -receptoru (např. cimetidin, ranitidin), inhibitory protonové pumpy (např. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol C _{max} ↓, AUC ↓	Používejte s opatrností
Respirační systém: Jiná léčiva respiračního systému		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg dvakrát denně	Koncentrace itrakonazolu ↓	Nedoporučuje se
Různé		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, je pravděpodobné, že třezalka tečkovaná snižuje koncentraci itrakonazolu	Nedoporučuje se

Tabulka 2: Příklady léčiv, jejichž plazmatické koncentrace může ovlivnit itrakonazol, dle lékové třídy

Léčivé přípravky (perorální [p.o.] jednorázová dávka, pokud není uvedeno jinak) podle tříd	Očekávaný/možný vliv na koncentrace léčiva (↑ = zvýšení, ↔ = beze změny, ↓ = snížení)	Klinický komentář (další informace viz výše a také v bodech 4.3 a 4.4)
Analgetika - Anestetika		
Námelové alkaloidy (např., dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itrakonazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Kontraindikováno
Eletriptan, fentanyl	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itrakonazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Nedoporučuje se
Alfentanil, buprenorfin (i.v. a sublinguální), kanabinoidy, methadon, sufentanil	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itrakonazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Používejte s opatrností
Oxykodon p.o. 10 mg	Oxykodon p.o.: C _{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4násobně	Používejte s opatrností
Oxykodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxykodon i.v.: AUC ↑ 51%	Používejte s opatrností
Antibakteriální přípravky pro systémové použití – Antimykobakteriální přípravky - Antimykotika pro systémové použití		
Isavukonazol	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itrakonazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace isavukonazolu	Kontraindikováno
Bedachilin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itrakonazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace bedachilinu	Nedoporučuje se

Rifabutin p.o. 300 mg jednou denně	Koncentrace rifabutinu ↑ (rozsah neznámý)	Nedoporučuje se
Klarithromycin p.o. 500 mg dvakrát denně	Koncentrace klarithromycinu ↑	Používejte s opatrností
Delamanid	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace delamanidu	Používejte s opatrností
Antiepileptika		
Karbamazepin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace karbamazepinu	Nedoporučuje se
Protizánětlivé a antirevmatické přípravky		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Používejte s opatrností
Antihelmintika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace halofantrinu	Kontraindikováno
Artemether-lumefantrin, prazikvantel	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Používejte s opatrností
Chinin 300 mg	Chinin C _{max} ↔, AUC ↑ 96%	Používejte s opatrností
Antihistaminika pro systémové použití		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Kontraindikováno
Ebastin 20 mg	Ebastin C _{max} ↑ 2,5násobně, AUC ↑ 6,2násobně Karebastin C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1násobně	Nedoporučuje se
Bilastin, Rupatadin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Používejte s opatrností
Cytostatika		
Irinotekan	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace irinotekanu a jeho aktivního metabolitu	Kontraindikováno
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab emtansin, Vinka alkaloidy (např. vinflunin, vinorelbin)	Ačkoli nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léčiv, s výjimkou kabazitaxelu a regorafenibu. Nebyla pozorována statisticky významná změna v expozici kabazitaxelu, ale byla pozorována vysoká variabilita výsledků. Očekává	Nedoporučuje se

	se snížení AUC regorafenibu (odhadem podle aktivní části molekuly)	
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib $C_{\max}$ ↑ 3,2násobné, AUC ↑ 6,7násobné	Nedoporučuje se
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{\max}$ ↑40%, AUC ↑ 2,7násobné	Nedoporučuje se
Alitretinoin (perorální), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Busulfan 1 mg/kg každých 6 h	Busulfan $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Používejte s opatrností
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ 78%	Používejte s opatrností
Antitrombotika		
Dabigatran, tikagrelor	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Kontraindikováno
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Nedoporučuje se
Cilostazol, kumariny (např. warfarin)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Antivirotika pro systémové použití		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s dasabuvirem nebo bez něj)	Itraconazol může zvýšit koncentrace paritapreviru.	Kontraindikováno
Elbasvir/grazoprevir, Simeprevir, tenofovir alafenamid fumarát (TAF), tenofovir disoproxil fumarát (TDF)	Ačkoli nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Nedoporučuje se
Kobicistat, elvitegravir (potencovaný ritonavirem), glekaprevir/pibrentasvir, maravirok, ritonavir, sachinavir	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Indinavir p.o. 800 mg třikrát denně	Indinavir $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Používejte s opatrností
Kardiovaskulární systém (látky působící na systém renin-angiotenzin, antihypertenziva, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, srdeční terapie, diuretika)		
Bepridil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, ivabradin, lerkandipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (plicní hypertenze)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Kontraindikováno
Aliskiren 150 mg	Aliskiren $C_{\max}$ ↑ 5,8násobné, AUC ↑ 6,5násobné	Kontraindikováno
Chinidin 100 mg	Chinidin $C_{\max}$ ↑ 59%, AUC ↑ 2,4násobné	Kontraindikováno
Felodipin 5 mg	Felodipin $C_{\max}$ ↑ 7,8násobné, AUC ↑ 6,3násobné	Nedoporučuje se
Riociguát, tadalafil (plicní hypertenze)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol	Nedoporučuje se

	pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	
Bosentan, diltiazem, guanfacin, Ostatní dihydropyridiny (např. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Ačkoli nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace bosentanu.	Používejte s opatrností
Digoxin 0,5 mg	Digoxin $C_{\max}$ ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Používejte s opatrností
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{\max}$ ↑ 4,7násobné, AUC ↑ 2,2násobné	Používejte s opatrností
Kortikosteroidy pro systémové použití. Léčiva na obstrukční onemocnění dýchacích cest		
Ciklesonid, salmeterol	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace salmeterolu a aktivního metabolitu ciklesonidu.	Nedoporučuje se
Budesonide INH 1 mg jedna dávka	Budesonid INH $C_{\max}$ ↑ 65%, AUC ↑ 4,2násobné; Budesonid (ostatní formulace) ↑ koncentrace	Používejte s opatrností
Dexamethasone i.v. 5 mg Dexamethasone p.o. 4,5 mg	Dexamethason i.v.: $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,3násobné Dexamethason p.o.: $C_{\max}$ ↑ 69%, AUC ↑ 3,7násobné	Používejte s opatrností
Fluticasone INH 1 mg dvakrát denně	Flutikason INH ↑ koncentrace	Používejte s opatrností
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon p.o. $C_{\max}$ ↑ 92%, AUC ↑ 3,9násobné Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6násobné	Používejte s opatrností
Flutikason nazální	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace nazálně podávaného flutikasonu.	Používejte s opatrností
Léčiva používaná při cukrovce		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid $C_{\max}$ ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Používejte s opatrností
Saxagliptin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace saxagliptinu.	Používejte s opatrností
Gastrointestinální léčiva, včetně protiprůjmových léčiv, střevních protizánětlivých/antiinfekčních látek. Antiemetika a léčiva proti nauze; léčiva proti zácpě; léčiva na funkční gastrointestinální poruchy		
Cisaprid, naloxegol	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků	Kontraindikováno
Domperidon 20 mg	Domperidon $C_{\max}$ ↑ 2,7 násobné, AUC ↑ 3,2násobné	Kontraindikováno
Aprepitant, loperamid, netupitant	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol	Používejte s opatrností

	pravděpodobně zvyšuje koncentrace aprepitantu	
Imunosupresiva		
Sirolimus (rapamycin)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace sirolimu.	Nedoporučuje se
Cyclosporine, takrolimus	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace cyklosporinu.	Používejte s opatrností
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg jednou denně	Takrolimus i.v. ↑ koncentrace	Používejte s opatrností
Lipidy modifikující látky		
Lomitapid	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace lomitapidu.	Kontraindikováno
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C_{max} ↑14,5 ->20násobné, AUC ↑ >14,8 - >20násobné Kyselina lovastatinová C_{max} ↑ 11,5-13násobné, AUC ↑ 15,4-20násobné	Kontraindikováno
Simvastatin 40 mg	Kyselina simvastatinová C_{max} ↑ 17násobné, AUC ↑ 19násobné	Kontraindikováno
Atorvastatin	Kyselina atorvastatinová: C_{max} ↔ až ↑2,5násobné, AUC ↑ 40% až 3násobné	Nedoporučuje se
Psychoanaleptika; Psycholeptika (např. antipsychotika, anxiolytika a hypnotika)		
Lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Kontraindikováno
Midazolam (perorální) 7,5 mg	Midazolam (perorální) C_{max} ↑ 2,5 až 3,4násobné, AUC ↑ 6,6 až 10,8násobné	Kontraindikováno
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindikováno
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8násobné	Používejte s opatrností
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazole C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Používejte s opatrností
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6násobné	Používejte s opatrností
Buspiron 10 mg	Buspirone C_{max} ↑ 13,4násobné, AUC ↑ 19,2- násobné	Používejte s opatrností
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (iv) 7.5 mg: koncentrace ↑ Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace midazolamu po oromukózním podání.	Používejte s opatrností

Risperidon 2-8 mg/den	Koncentrace risperidonu a jeho aktivního metabolitu ↑	Používejte s opatrností
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclone C _{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Používejte s opatrností
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Respirační systém: jiné přípravky k léčbě respiračního systému		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg dvakrát denně	Ivakaftor C _{max} ↑ 3,6násobné, AUC ↑ 4,3násobné Lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Nedoporučuje se
Ivakaftor	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace ivakaftoru.	Používejte s opatrností
Pohlavní hormony a modulátory reprodukčního systému. Jiná gynekologika		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Urologika		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Kontraindikováno
Fesoterodin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace aktivního metabolitu, 5-hydroxymethyltolterodinu.	Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin nebo jater: Kontraindikováno. Mírná porucha funkce ledvin nebo jater: Současnému užívání je třeba se vyhnout. Normální funkce ledvin nebo jater: Používejte s opatrností s maximální dávkou fesoterodinu 4 mg.
Solifenacin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace solifenacinu.	Těžká porucha funkce ledvin: Kontraindikováno Střední nebo těžká porucha funkce jater: Kontraindikováno U všech ostatních pacientů s maximální dávkou solifenacinu 5 mg používejte s opatrností.
Vardenafil	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace vardenafilu.	Kontraindikováno u pacientů starších 75 let. Jinak se nedoporučuje.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektilní dysfunkce a benigní	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol	Nedoporučuje se.

hyperplasie prostaty), tamsulosin, tolterodin	pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektilní dysfunkce)	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace těchto léků.	Používejte s opatrností
Oxybutynin 5 mg	C _{max} oxybutyninu ↑ 2násobné, AUC ↑ 2 násobné N-desethyloxybutynin C _{max} ↔, AUC ↔ Po transdermálním podání: Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace oxybutyninu po transdermálním podání.	Používejte s opatrností
Různá léčiva a další látky		
Kolchicin	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace kolchicinu.	Kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Nedoporučuje se pro ostatní pacienty.
Eliglustat	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace eliglustatu.	Kontraindikováno u pomalých metabolizátorů (PM) CYP2D6. Kontraindikováno u středně rychlých metabolizátorů (EM) nebo extenzivních metabolizátorů (EM) CYP2D6 užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6. Používejte s opatrností u IM a EM CYP2D6. U EM CYP2D6 s mírnou poruchou funkce jater je třeba zvážit dávku eliglustatu 84 mg/den.
Cinacalcet	Ačkoli to nebylo přímo studováno, itraconazol pravděpodobně zvyšuje koncentrace cinacalcetu.	Používejte s opatrností

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA nesmí být používán v těhotenství kromě život ohrožujících situací, kdy potenciální přínos pro matku převažuje nad možným poškozením plodu (viz bod 4.3).

Ve studiích na zvířatech vykazoval itraconazol reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické údaje o expozici přípravku ITRACONAZOLE/KLEVA během prvním trimestru těhotenství – většinou u pacientek krátkodobě léčených pro vulvovaginální kandidózu - neprokázaly zvýšené riziko malformací ve srovnání s kontrolními osobami, které nebyly vystaveny žádnému známému teratogenu. Bylo prokázáno, že itraconazol prochází placentou u potkanů.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku užívající přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA mají používat antikoncepční opatření. V účinné antikoncepci je nezbytné pokračovat až do příští menstruace po ukončení léčby přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA.

Podávání během kojení

Velmi malé množství itraconazolu se vylučuje do lidského mléka. Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok se nesmí používat během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možnost nežádoucích účinků, jako jsou závratě, poruchy zraku a ztráta sluchu (viz bod 4.8), které se mohou v některých případech vyskytnout.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) při léčbě přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA zjištěné z klinických studií a/nebo ze spontánních hlášení byly závratě, bolest hlavy, dysgeuzie, dyspnoe, kašel, bolesti břicha, průjem, zvracení, nauzea, dyspepsie, vyrážka, pyrexie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly závažné alergické reakce, srdeční selhání/městnavé srdeční selhání/plicní edém, pankreatitida, závažná hepatotoxicita (včetně některých případů fatálního akutního selhání jater) a závažné kožní reakce. Četnost výskytu a další pozorované nežádoucí účinky jsou uvedeny v podkapitole Tabulkový seznam nežádoucích účinků. Další informace o dalších závažných účincích viz bod 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v následující tabulce byly získány z dvojité zaslepených a otevřených klinických studií s itraconazolem zahrnujících 889 pacientů pro léčbu orofaryngeální a jícnové kandidózy a ze spontánních hlášení.

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle četnosti s použitím následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Leukopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita*
Není známo	Sérová nemoc, angioneurotický edém, anafylaktická reakce
Metabolické a nutriční poruchy	
Méně časté	Hypokalemie

<i>Není známo</i>	Hypertriglyceridemie
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Závratě, bolest hlavy, dysgeuzie
<i>Méně časté</i>	Periferní neuropatie*, parestezie, hypestezie
Oční poruchy	
<i>Méně časté</i>	Poruchy zraku (včetně diplopie a rozmazaného vidění)
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Méně časté</i>	Tinnitus
<i>Není známo</i>	Dočasná nebo trvalá ztráta sluchu*
Srdeční poruchy	
<i>Méně časté</i>	Zástava srdce
<i>Není známo</i>	Městnavé srdeční selhání*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Časté</i>	Dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté</i>	Bolest břicha, průjem, zvracení, nevolnost, dyspepsie
<i>Méně časté</i>	Zácpa
<i>Není známo</i>	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté</i>	Selhání jater*, hyperbilirubinemie
<i>Není známo</i>	Závažná hepatotoxicita (včetně některých případů fatálního akutního selhání jater)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Časté</i>	Vyrážka
<i>Méně časté</i>	Kopřivka, svědění
<i>Není známo</i>	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, leukocytoklastická vaskulitida, alopecie, fotosenzitivita
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně	
<i>Méně časté</i>	Myalgie, Artralgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Méně časté</i>	Menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Časté</i>	Pyrexie
<i>Méně časté</i>	Edém
Vyšetření	
<i>Neznámé</i>	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

*viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže je uveden seznam dalších nežádoucích účinků spojených s itrakonazolem, s výjimkou nežádoucího účinku "zánět v místě vpichu", který je specifický pro injekční způsob podání.

Infekce a infestace: Sinusitida, infekce horních cest dýchacích, rýma

Poruchy krve a lymfatického systému: Granulocytopenie

Poruchy imunitního systému: Anafylaktoidní reakce

Poruchy metabolismu a výživy: Hyperglykémie, hyperkalémie, hypomagnezémie.

Psychiatrické poruchy: Stav zmatenosti

Poruchy nervového systému: Somnolence, tremor

Srdeční poruchy: Selhání levé komory, Tachykardie

Cévní poruchy: Hypertenze, Hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: Plicní edém, dysfonie

Gastrointestinální poruchy: Gastrointestinální poruchy, plynatost

Hepatobiliární poruchy: Hepatitida, žloutenka, abnormální funkce jater

Poruchy kůže a podkožní tkáně: Erytematózní vyrážka, hyperhidróza

Poruchy ledvin a močových cest: Porucha funkce ledvin, polyurie, močová inkontinence

Poruchy reprodukce a prsu: Erektální dysfunkce

Celkové poruchy a stavy v místě podání: generalizovaný edém, otok obličeje, bolest na hrudi, bolest, únava, zimnice

Vyšetření: Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená močovina v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšené jaterní enzymy, abnormální analýza moči.

Pediatrická populace

Bezpečnost itraconazolu byla hodnocena u 250 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 14 let, kteří se zúčastnili pěti otevřených klinických studií. Tito pacienti dostali alespoň jednu dávku itraconazolu k profylaxi mykotických infekcí nebo k léčbě orální kvasinkové infekce nebo systémových mykotických infekcí a poskytli údaje o bezpečnosti.

Na základě souhrnných údajů o bezpečnosti z těchto klinických studií byly u pediatrických pacientů velmi často hlášeny tyto nežádoucí účinky: zvracení (36,0 %), pyrexie (30,8 %), průjem (28,4 %), zánět sliznic (23,2 %), vyrážka (22,8 %), bolest břicha (17,2 %), nevolnost (15,6 %), hypertenze (14,0 %) a kašel (11,2 %). Charakter nežádoucích účinků u dětských pacientů je podobný jako u dospělých, ale jejich výskyt je u dětských 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/nezadouciciucinky

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

Obecně byly nežádoucí účinky hlášené při předávkování v souladu s nežádoucími účinky léku, které jsou již uvedeny v tomto souhrnu údajů o přípravku pro itraconazol (viz bod 4.8).

Léčba

V případě předávkování je třeba přijmout podpůrná opatření. Itraconazol nelze odstranit hemodialýzou. Není k dispozici žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémové použití, triazolové deriváty.

ATC kód: J02AC02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus účinku

Itraconazol inhibuje mykotickou 14-alfa-demetylázu, což vede k vyčerpání ergosterolu a narušení syntézy membrán hub.

Vztah PK/PD

Vztah PK/PD pro itraconazol a obecně pro triazoly je málo známý a je komplikován omezenou znalostí antimykotické farmakokinetiky.

Mechanismy rezistence

Zdá se, že rezistence hub vůči azolům se vyvíjí pomalu a je často výsledkem několika genetických mutací. Byly popsány tyto mechanismy:

- Nadměrná exprese ERG11, genu kódujícího 14-alfa-demetylázu (cílový enzym).
- Bodové mutace v ERG11 vedoucí ke snížené afinitě 14-alfa-demetylázy k itraconazolu.
- Nadměrná exprese transportéru léčiva, která vede ke zvýšenému vyplavování itraconazolu z houbových buněk (tj. odstranění itraconazolu z jeho cílového místa).
- Zkřížená rezistence. U druhů rodu *Candida* byla pozorována zkřížená rezistence mezi jednotlivými členy třídy azolových léčiv, ačkoli rezistence k jednomu členu třídy nemusí nutně znamenat rezistenci k jiným azolům.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty pro itraconazol byly stanoveny v rámci hraničních hodnot pro antimykotika Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), verze 10.0, platné od 04.02.2020.

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraniční hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)	
	≤ S (citlivý)	> R (rezistentní)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

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

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

¹ U pacientů léčených na mykotickou infekci se doporučuje sledovat minimální koncentrace azolů.

² Oblast technické nejistoty (ATU) je 2. Uvádí se jako R s následující poznámkou: "V některých klinických situacích (neinvazivní formy infekcí) lze itraconazol použít za předpokladu, že je zajištěna dostatečná expozice".

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

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

⁵ Hodnoty MIC pro izoláty *A. niger* a *A. versicolor* jsou obecně vyšší než pro *A. fumigatus*. Není známo, zda se to projevuje v méně silné klinické odpovědi.

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

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky i časově lišit a lokální informace o rezistenci jsou žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba požádat o radu odborníka, pokud je místní prevalence rezistence taková, že je užitečnost přípravku alespoň u některých typů infekcí sporná.

Citlivost hub k itraconazolu in vitro závisí na velikosti inokula, inkubační teplotě, růstové fázi hub a použitím kultivačním médiu. Z těchto důvodů se minimální inhibiční koncentrace itraconazolu může značně lišit. Citlivost v níže uvedené tabulce je založena na MIC₉₀ < 1 mg itraconazolu/l. Mezi citlivostí in vitro a klinickou účinností není žádná korelace.

Běžně citlivé druhy
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (dříve <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffeii</i> ¹

<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Vrozeně rezistentní organismy
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

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

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

³ Přirozená střední citlivost.

Pediatrická populace

Snášitelnost a bezpečnost perorálního roztoku itraconazolu byla studována v profylaxi mykotických infekcí u 103 neutropenických pediatrických pacientů ve věku 0 až 14 let (průměrný věk 5 let) v otevřené nekontrolované klinické studii fáze III. Většina pacientů (78 %) podstoupila alogenní transplantaci kostní dřeně z důvodu hematologických malignit. Všichni pacienti dostávali 5 mg/kg/den perorálního roztoku itraconazolu v jedné nebo v rozdělených dávkách. Vzhledem k designu studie nebylo možné vyvodit formální závěr o účinnosti. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které byly považovány za jednoznačně pravděpodobně související s itraconazolem, byly zvracení, abnormální jaterní funkce a bolesti břicha.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Itraconazol

Obecné farmakokinetické vlastnosti

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo do 2,5 hodiny po podání perorálního roztoku. V důsledku nelineární farmakokinetiky se itraconazol kumuluje v plazmě při opakovaném podávání. Ustálených koncentrací je obecně dosaženo přibližně do 15 dnů, přičemž hodnoty C_{max} a AUC jsou 4 až 7krát vyšší než hodnoty pozorované po jednorázové dávce. Ustálených hodnot C_{max} přibližně 2 µg/ml je dosaženo po perorálním podání 200 mg jednou denně. Terminální poločas itraconazolu se obecně pohybuje v rozmezí 16 až 28 hodin po podání jedné dávky a při opakovaných dávkách se zvyšuje na 34 až 42 hodin. Po ukončení léčby klesají plazmatické koncentrace itraconazolu na téměř nedetekovatelnou koncentraci během 7 až 14 dnů v závislosti na dávce a délce léčby. Průměrná

celková plazmatická clearance itrakonazolu po intravenózním podání je 278 ml/min. Clearance itrakonazolu se při vyšších dávkách snižuje v důsledku satureovatelného jaterního metabolismu.

Absorpce

Itrakonazol se po podání perorálního roztoku rychle vstřebává. Maximálních plazmatických koncentrací itrakonazolu je dosaženo do 2,5 hodiny po podání perorálního roztoku nalačno. Pozorovaná absolutní biologická dostupnost itrakonazolu je po podání s jídlem přibližně 55 % a zvyšuje se o 30 %, pokud je perorální roztok podán nalačno. Expozice itrakonazolu je vyšší u perorálního roztoku než u přípravku ve formě tobolek při podání stejné dávky léčiva (viz bod 4.4).

Distribuce

Většina itrakonazolu v plazmě je vázána na bílkoviny (99,8 %), přičemž hlavní vazebnou složkou je albumin (99,6 % pro hydroxylované metabolity). Má také výraznou afinitu k lipidům. Pouze 0,2 % itrakonazolu v plazmě existuje jako volné léčivo. Itrakonazol je v těle distribuován ve velkém zdánlivém objemu (> 700 l), což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání: Bylo zjištěno, že koncentrace v plicích, ledvinách, játrech, kostech, žaludku, slezině a svalech jsou dvakrát až třikrát vyšší než odpovídající plazmatické koncentrace a absorpce v keratinových tkáních, zejména v kůži, je až čtyřikrát vyšší. Koncentrace v mozkomíšním moku jsou mnohem nižší než v plazmě, ale byla prokázána účinnost proti infekcím přítomným v mozkomíšním moku.

Metabolismus

Itrakonazol je rozsáhle metabolizován játry na velké množství metabolitů. Studie in vitro ukázaly, že hlavním enzymem podílejícím se na metabolismu itrakonazolu je CYP3A4. Hlavním metabolitem je hydroxy-itrakonazol, který má in vitro antitumorovou aktivitu srovnatelnou s itrakonazolem. Minimální plazmatické koncentrace tohoto metabolitu jsou přibližně dvakrát vyšší než u itrakonazolu.

Eliminace

Itrakonazol se vylučuje převážně jako neaktivní metabolity močí (35 %) a stolicí (54 %) během jednoho týdne po podání perorálního roztoku. Vylučování itrakonazolu a jeho aktivního metabolitu hydroxy-itrakonazolu ledvinami představuje méně než 1 % intravenózní dávky. Na základě perorální radioaktivně značené dávky se vylučování nezměněného léčiva stolicí pohybuje od 3 % do 18 % dávky. Vzhledem k tomu, že redistribuce itrakonazolu z keratinózních tkání se zdá být zanedbatelná, souvisí eliminace itrakonazolu z těchto tkání s regenerací epidermis. Na rozdíl od plazmy přetrvává koncentrace v kůži 2 až 4 týdny po ukončení 4týdenní léčby a v keratinu nehtů - kde lze itrakonazol detekovat již 1 týden po zahájení léčby - nejméně 6 měsíců po ukončení 3měsíční léčby.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Itrakonazol se metabolizuje převážně v játrech. Farmakokinetická studie byla provedena u 6 zdravých jedinců a 12 pacientů s cirhózou, kterým byla podána jednorázová dávka 100 mg itrakonazolu ve formě tobolek. U osob s cirhózou došlo ke statisticky významnému snížení průměrné C_{max} (47 %) a dvojnásobnému prodloužení eliminačního poločasu (37 ± 17 vs. 16 ± 5 hodin) itrakonazolu ve srovnání se zdravými osobami. Celková expozice itrakonazolu na základě AUC však byla u pacientů s cirhózou a zdravých subjektů podobná. U pacientů s cirhózou nejsou k dispozici údaje o dlouhodobém užívání itrakonazolu (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

O použití perorálního itrakonazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje.

Farmakokinetická studie s použitím jednorázové dávky 200 mg itrakonazolu (čtyři 50 mg tobolky) byla provedena u tří skupin pacientů s poruchou funkce ledvin (uremie: n=7, hemodialýza: n=7 a kontinuální ambulantní peritoneální dialýza: n=5). U osob s uremií s průměrnou clearance kreatininu 13 ml/min. $\times$ 1,73 m² byla expozice na základě AUC mírně snížena ve srovnání s parametry normální

populace. Tato studie neprokázala žádný významný vliv hemodialýzy nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy na farmakokinetiku itraconazolu (T_{max} , C_{max} a AUC_{0-8h}). Profily plazmatické koncentrace v závislosti na čase vykazovaly ve všech třech skupinách velké rozdíly mezi jednotlivými subjekty.

Po podání jedné intravenózní dávky byl průměrný terminální poločas itraconazolu u pacientů s mírnou (v této studii definovanou jako $CrCl$ 50-79 ml/min,) středně těžkou (definovanou v této studii jako $CrCl$ 20-49 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou v této studii jako $CrCl$ <20 ml/min) podobný jako u zdravých subjektů (rozmezí průměrných 42-49 hodin oproti 48 hodinám u pacientů s poruchou funkce ledvin a zdravých subjektů). Celková expozice itraconazolu na základě AUC byla u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin snížena přibližně o 30 %, resp. o 40 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou při dlouhodobém užívání itraconazolu k dispozici žádné údaje. Hemodialýza nemá žádný vliv na poločas nebo clearance itraconazolu nebo hydroxy-itraconazolu (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Byly provedeny dvě farmakokinetické studie u neutropenických dětí ve věku 6 měsíců až 14 let, ve kterých byl itraconazol podáván v dávce 5 mg/kg perorálního roztoku jednou nebo dvakrát denně. Expozice itraconazolu byla poněkud vyšší u starších dětí (6 až 14 let) ve srovnání s mladšími dětmi. U všech dětí byly účinné plazmatické koncentrace itraconazolu dosaženy během 3 až 5 dnů po zahájení léčby a udržovaly se po celou dobu léčby.

Hydroxypropyl- β -cyklodextrin

Perorální biologická dostupnost hydroxypropyl- β -cyklodextrinu podávaného jako solubilizátor itraconazolu v perorálním roztoku je v průměru nižší než 0,5 % a je podobná jako u samotného hydroxypropyl- β -cyklodextrinu. Tato nízká perorální biologická dostupnost hydroxypropyl- β -cyklodextrinu se nemění přítomností potravy a je podobná po jednorázovém i opakovaném podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Itraconazol

Studie akutní perorální toxicity itraconazolu u myši, potkanů, morčat a psů naznačují vysokou míru bezpečnosti (3 až 16násobek maximální doporučené dávky pro člověka [MRHD] na základě mg/m²). Itraconazol není primárním karcinogenem u potkanů a myši až do dávek 20, resp. 80 mg/kg. Neklinické údaje o itraconazolu neodhalily žádný důkaz genové toxicity, primární karcinogenity nebo poškození fertility. Při vysokých dávkách, 40 a 80 mg/kg/den u potkanů (1 a 2násobek MRHD na základě mg/m²), byly pozorovány účinky na kůru nadledvin, játra a mononukleární fagocytární systém, ale zdá se, že mají malý význam pro navrhované klinické použití. Bylo zjištěno, že itraconazol způsobuje při vysokých dávkách zvýšení mateřské toxicity, embryotoxicity a teratogenity u potkanů a myši v závislosti na dávce. U mladých psů byla po chronickém podávání itraconazolu pozorována celkově nižší hustota kostních minerálů (do dávky 20 mg/kg (2násobek MRHD na základě mg/m²)) nebyla pozorována žádná toxicita) a u potkanů byla pozorována snížená aktivita kostních plotének, ztenčení zona compactata dlouhých kostí a zvýšení kostní fragility.

Hydroxypropyl- β -cyklodextrin

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity. Ve studii karcinogenity na potkanech (v dávce 80 mg/kg (2násobek MRHD na základě mg/m²)) vyvolal hydroxypropyl- β -cyklodextrin adenokarcinomy tlustého střeva a exokrinní adenokarcinomy slinivky břišní. Tyto nálezy nebyly pozorovány v podobné studii karcinogenity na myších. Klinický význam adenokarcinomů tlustého střeva je nízký a mechanismus indukce exokrinních adenokarcinomů pankreatu se nepovažuje za relevantní pro člověka.

Reprodukční toxikologie

Bylo zjištěno, že itraconazol způsobuje na dávce závislé zvýšení mateřské toxicity, embryotoxicity a teratogenity u potkanů a myši v dávkách 40, 80 a 160 mg/kg (0,5násobek, 1násobek a 4násobek MRHD na základě mg/m²). U potkanů teratogenita spočívala v závažných defektech skeletu, u myši v encefalokéle a makroglosii. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky až do dávky 80 mg/kg (4násobek MDA na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol 70% nekrystalizující, dihydrát sodné soli sacharinu, propylenglykol, hydroxypropyl- β -cyklodextrin, kyselina chlorovodíková (koncentrovaná), hydroxid sodný (pro úpravu pH), třešňové aroma, karamelové aroma, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky v originálním balení.

Po prvním otevření obalu 1 měsíc.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička o objemu 150 ml s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu a LDPE vložkou.

Součástí balení je odměrka se stupnicí (2,5 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ITRACONAZOLE/KLEVA je dodáván v lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem a má být otevřen takto: zatlačte plastový šroubovací uzávěr dolů a zároveň jím otáčejte proti směru hodinových ručiček.

S přípravkem ITRACONAZOLE/KLEVA perorální roztok je dodávána odměrka. Odměrku používejte přesně tak, jak je umístěna na lahvičce. Ujistěte se, že strana s vyznačenou stupnicí (strana s menším objemem) je nahoře; tuto stranu je třeba naplnit. Když šipka na straně ukazuje nahoru, je správná strana nahoře.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KΛEBA AΦBEE, (KLEVA Pharmaceuticals SA),
189 Parnithos Ave.,
136 75 Acharnai - Attiki
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

141371/20-12-2023

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

září 2023