

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itrokast, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolium*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 224,31 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Kapsułki żelatynowe twarde (rozmiar „0”), zawierające żółto-beżowe kuliste mikrogranulki. Korpus kapsułki i wieczko w kolorze zielonym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Itrokast w postaci kapsulek jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń:

- zakażenia narządów płciowych:
 - grzybica pochwy i sromu;
- zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu:
 - grzybica skóry, np. grzybica stóp, pachwin, tułowia i dłoni,
 - łupież pstry,
 - kandydoza jamy ustnej,
 - grzybicze zakażenie rogówki;
- grzybice paznokci, wywołane przez dermatofity i (lub) drożdżaki;
- grzybice układowe:
 - aspergiloza układowa i kandydoza układowa,
 - kryptokokoza (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): u pacjentów z kryptokokozą i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego; itraconazol jest wskazany tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne,
 - histoplazmoza,
 - blastomikoza,
 - sporotrychoza,
 - parakokcydioidomikoza,
 - inne, rzadko występujące, układowe lub tropikalne zakażenia grzybicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu uzyskania najlepszego wchłaniania substancji czynnej, Itrokast należy podawać bezpośrednio po pełnym posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości.

| Zakażenia narządów płciowych | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------|
| Wskazanie | Dawkowanie | Okres stosowania |
| Kandydoza sromu i pochwy | 200 mg dwa razy na dobę lub 200 mg raz na dobę | 1 dzień lub 3 dni |

| Zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu | | |
|--|--|---|
| Wskazanie | Dawkowanie | Okres stosowania |
| Grzybica skóry | 200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę | 7 dni lub 15 dni |
| Zakażenia okolic o zwiększonej keratynizacji, takie jak grzybica podeszwy stóp i dłoni | 200 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę | 7 dni lub 30 dni |
| Łupież pstry | 200 mg raz na dobę | 7 dni |
| Kandydoza jamy ustnej | 100 mg raz na dobę | 15 dni |
| U niektórych pacjentów z osłabieniem odporności (np. u pacjentów z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządów) może wystąpić zmniejszenie biodostępności itrakonazolu po doustnym podaniu produktu Itrokast, kapsułki. Z tego powodu może być konieczne podwojenie dawki. | | |
| Grzybicze zapalenie rogówki | 200 mg raz na dobę | 21 dni Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej |

| Grzybica paznokci, wywołana przez dermatofity i (lub) drożdżaki | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Leczenie cykliczne | | | | | | | | | |
| Polega na przyjmowaniu dwóch kapsułek dwa razy na dobę (200 mg dwa razy na dobę) przez jeden tydzień. W leczeniu grzybicy paznokci rąk stosuje się dwa cykle. W leczeniu grzybicy paznokci stóp stosuje się trzy cykle. Okresy przyjmowania leku (cykle) są oddzielone trzytygodniową przerwą, w czasie której lek nie jest przyjmowany. Reakcja na leczenie staje się widoczna po zakończeniu leczenia i odrośnięciu paznokci. | | | | | | | | | |
| Lokalizacja grzybicy paznokci | Tydzień 1. | Tydzień 2. | Tydzień 3. | Tydzień 4. | Tydzień 5. | Tydzień 6. | Tydzień 7. | Tydzień 8. | Tydzień 9. |
| Paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk | Cykl 1. | Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu | | | Cykl 2. | Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu | | | Cykl 3. |
| Wyłącznie paznokcie rąk | Cykl 1. | Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu | | | Cykl 2. | | | | |
| Leczenie ciągłe | | | | | | | | | |
| Lokalizacja grzybicy paznokci | Dawkowanie | | | | | Okres stosowania | | | |
| Wyłącznie paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk | 200 mg raz na dobę | | | | | 3 miesiące | | | |

Eliminacja itraconazolu ze skóry i paznokci zachodzi wolniej niż z osocza. Optymalne wyniki leczenia pod względem objawów klinicznych i rezultatów badań mykologicznych uzyskuje się w ciągu 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia zakażeń skóry i po 6 do 9 miesiącach od zakończenia leczenia zakażeń paznokci.

| Grzybice układowe | | | |
|---|--|--|--|
| Wskazanie | Dawkowanie | Średni okres stosowania¹ | Uwagi |
| Aspergiloza | 200 mg raz na dobę | 2 do 5 miesięcy | Zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane |
| Kandydoza | 100 do 200 mg raz na dobę | 3 tygodnie do 7 miesięcy | Zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane |
| Kryptokokoza (bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) | 200 mg raz na dobę | 2 miesiące do 1 roku | Leczenie podtrzymujące: patrz punkt 4.4 |
| Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | 200 mg dwa razy na dobę | 2 miesiące do 1 roku | Leczenie podtrzymujące: patrz punkt 4.4 |
| Histoplazmoza | od 200 mg raz na dobę do 200 mg dwa razy na dobę | 8 miesięcy | |
| Blastomikoza | od 100 mg raz na dobę do 200 mg dwa razy na dobę | 6 miesięcy | |
| Sporotrychoza limfatyczno-skórna i skórna | 100 mg raz na dobę | 3 miesiące | |
| Parakokcydiodomikoza | 100 mg raz na dobę | 6 miesięcy | Brak danych dotyczących skuteczności stosowania kapsułek Itrokast w leczeniu parakokcydiodomikozy u pacjentów z AIDS |
| Chromomikoza | 100 do 200 mg raz na dobę | 6 miesięcy | |

¹ Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej

Stosowanie u dzieci

Dostępne dane dotyczące stosowania itraconazolu w postaci kapsułek u dzieci są ograniczone. Produkt ten można stosować u dzieci tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące stosowania itraconazolu w postaci kapsułek u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie itraconazolu postaci kapsułek u tych osób tylko, jeśli stwierdzi się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Zasadniczo zaleca się, by podczas wyboru dawki u osób w podeszłym wieku wziąć pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz jednoczesne występowanie innych chorób lub stosowanie innych leków. Patrz punkt 5.2.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu po podaniu doustnym u pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4. i 5.2 Szczególne grupy pacjentów, Pacjenci z niewydolnością wątroby).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek całkowite narażenie organizmu na itrakonazol może być mniejsze. Jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność i rozważyć możliwość modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z itrakonazolem niektórych leków metabolizowanych przez CYP3A4. Zwiększone stężenia tych leków w osoczu, wynikające z jednoczesnego ich stosowania z itrakonazolem, mogą nasilić lub wydłużyć zarówno ich działanie lecznicze, jak i niepożądane, do takiego stopnia, że mogą wystąpić potencjalnie ciężkie zagrożenia. Na przykład zwiększone stężenia niektórych leków w osoczu mogą spowodować wydłużenie odstępu QT i wystąpienie tachyarytmii komorowych, w tym zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* – arytmii mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5.).

Itrakonazolu w postaci kapsułek nie należy stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności komór serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. congestive heart failure) lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zakażeń zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń, patrz punkt 4.4.

Stosowanie itrakonazolu jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia itrakonazolem. Stosowanie takiej metody należy kontynuować aż do momentu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania itrakonazolu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na serce

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy przyjmowali itrakonazol w postaci dożylniej, obserwowano przemijające, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Zaburzenia te ustępowały przed podaniem następnej infuzji dożylniej. Nie wiadomo, czy opisywane zjawisko ma znaczenie kliniczne w odniesieniu do postaci doustnych leku.

Wykazano, że itrakonazol ma działanie inotropowe ujemne. Opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca w związku ze stosowaniem itrakonazolu. W doniesieniach spontanicznych niewydolność serca częściej notowano po podaniu dawki dobowej 400 mg niż po zastosowaniu innych, mniejszych dawek dobowych, co świadczy o tym, że ryzyko niewydolności serca może zwiększać się wraz z dawką dobową itrakonazolu.

Itrakonazolu nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają ryzyka. Określając indywidualnie dla każdego pacjenta stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: nasilenie choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat

dawkowania (tj. całkowita dawka dobową) oraz wystąpienie poszczególnych czynników ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak: choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, poważne choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których występują obrzęki. Jeśli u pacjenta występuje ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca, należy go poinformować o możliwych objawach podmiotowych i przedmiotowych. Leczenie należy prowadzić ostrożnie, obserwując szczególnie wnikliwie, czy nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie itrakonazolu.

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowym ujemnym działaniem itrakonazolu. Ponadto itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Z tych powodów należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów wapnia, gdyż zwiększa się ryzyko zastoinowej niewydolności serca.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie niektórych leków z itrakonazolem może skutkować zmianą skuteczności itrakonazolu i (lub) jednocześnie podawanego leku, działaniami zagrażającymi życiu i (lub) nagłym zgonem. Leki przeciwwskazane, niezalecane lub zalecane do stosowania z ostrożnością z itrakonazolem wymieniono w punkcie 4.5.

Nadwrażliwość krzyżowa

Nie ma danych dotyczących występowania nadwrażliwości krzyżowej na itrakonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując itrakonazol pacjentom wykazującym nadwrażliwość na inne związki z grupy azoli.

Neuropatia

Leczenie itrakonazolem w postaci kapsułek należy przerwać, jeśli wystąpią objawy neuropatii, którą można wiązać z przyjmowaniem leku.

Utrata słuchu

Notowano przypadki przemijającej lub trwałej utraty słuchu u pacjentów otrzymujących itrakonazol. W kilku przypadkach pacjent jednocześnie przyjmował chinidynę, której stosowanie z itrakonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5 Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków). Utrata słuchu zwykle ustępuje po przerwaniu terapii, lecz u niektórych pacjentów może się utrzymywać.

Oporność krzyżowa

Jeśli podejrzewa się, że drożdżycy układu jest wywołana szczepami *Candida* opornymi na flukonazol, nie można zakładać, że będą one wrażliwe na itrakonazol. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem należy wykonać test wrażliwości.

Wpływ produktu na czynność wątroby

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko obserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem. Większość z tych zaburzeń występowała u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. U niektórych z tych pacjentów nie występowały oczywiste czynniki ryzyka choroby wątroby. W niektórych przypadkach zaburzenia te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itrakonazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza, jeśli wystąpią objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. Jeśli pacjent zgłasza takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie itrakonazolu oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby.

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów. Zaleca się, by pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby uważnie kontrolować podczas leczenia itrakonazolem. Decydując się na rozpoczęcie leczenia itrakonazolem jednocześnie z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale CYP3A4, należy wziąć pod uwagę wydłużony czas połowicznej eliminacji obserwowany w badaniach klinicznych po jednokrotnym podaniu itrakonazolu w postaci kapsułek u pacjentów z marskością wątroby.

U pacjentów ze zwiększoną lub nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych, czynną chorobą wątroby, a także u pacjentów, u których po zastosowaniu innych leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy stosować itrakonazolu, chyba że występuje ciężki lub zagrażający życiu stan, a spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby lub u których wystąpiło toksyczne działanie innych leków na wątrobę (patrz punkt 5.2 Szczególne grupy pacjentów, Pacjenci z niewydolnością wątroby).

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest słabsze, jeśli kwasność soku żołądkowego jest zmniejszona. U pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego wynikającą z choroby (np. pacjenci z achlorhydrią) lub ze stosowania leków (np. pacjenci przyjmujący leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego), zaleca się podawanie produktu Itrokast z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna). Działanie przeciwgrzybicze należy kontrolować i w razie konieczności zwiększyć dawkę. Patrz punkt 4.5.

Pacjenci z osłabioną odpornością

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. pacjenci z neutropenią, AIDS, po przeszczepieniu narządów), biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie może być zmniejszona.

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z powodu swoich właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2), itrakonazolu w postaci kapsułek nie zaleca się do rozpoczynania leczenia grzybic układowych bezpośrednio zagrażających życiu.

Pacjenci z AIDS

Jeśli u pacjenta z AIDS, leczonego z powodu grzybicy układowej, takiej jak sporotrychoza, blastomikoza, histoplazmoza lub kryptokokoza (postać z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub bez), istnieje ryzyko nawrotu zakażenia, należy rozważyć pozostawienie leczenia podtrzymującego.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Itrokast zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Itrakonazol jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Inne związki, które albo są metabolizowane tym samym szlakiem, albo zmieniają czynność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Podobnie itrakonazol może zmieniać farmakokinetykę innych związków metabolizowanych tym samym szlakiem. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego stosowanego jednocześnie, w celu sprawdzenia sposobu jego metabolizmu oraz ewentualnej konieczności modyfikacji dawki.

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu

Produkty zmniejszające kwaśność soku żołądkowego (np. leki zobojętniające, takie jak wodorotlenek glinu, lub zmniejszające wydzielanie kwasu, takie jak antagoniści receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej) zaburzają wchłanianie itrakonazolu uwalnianego z kapsułek. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z itrakonazolem w kapsułkach:

- podczas jednoczesnego stosowania z produktami zmniejszającymi kwaśność soku żołądkowego zaleca się podawanie itrakonazolu z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna);
- zaleca się, by przyjmować leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po zażyciu produktu Itrakast;
- podczas leczenia skojarzonego zaleca się kontrolowanie działania przeciwgrzybiczego itrakonazolu i w razie konieczności – zwiększenie dawki.

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z silnymi induktorami CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia biodostępności itrakonazolu i hydroksyittrakonazolu w stopniu mogącym znacznie zmniejszyć skuteczność itrakonazolu, np.:

- leki przeciwbakteryjne: izoniazyd, ryfabutyna (patrz także *Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*), ryfampicyna;
- leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina (patrz także *Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*), fenobarbital, fenytoina;
- leki przeciwwirusowe: efawirenz, newirapina.

Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 z itrakonazolem. Zaleca się, aby nie stosować tych leków 2 tygodnie przed rozpoczęciem i w trakcie terapii itrakonazolem, chyba, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko zmniejszonej skuteczności itrakonazolu. Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się kontrolowanie działania przeciwgrzybiczego itrakonazolu i w razie konieczności – zwiększenie dawki.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu, np.

- leki przeciwbakteryjne: cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna;
- leki przeciwwirusowe: darunawir wzmocniony rytonawirem, fosamprenawir wzmocniony rytonawirem, indynawir, rytonawir (patrz także *Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem. Zaleca się, by dokładnie obserwować, czy u pacjentów, którzy muszą przyjmować itrakonazol jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe nasilonego lub wydłużonego działania itrakonazolu. W razie konieczności zaleca się zmniejszenie dawki i (lub) pomiary stężeń itrakonazolu w osoczu.

Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol

Itrakonazol i jego główny metabolit – hydroksyittrakonazol, mogą hamować metabolizm leków przez CYP3A4 oraz hamować białko transportowe glikoproteinę P, co może skutkować zwiększeniem w osoczu stężeń tych leków i (lub) ich czynnych metabolitów, gdy są podawane jednocześnie z itrakonazolem. To zwiększone stężenie może nasilać lub wydłużać zarówno działania terapeutyczne, jak i niepożądane tych leków. Stosowanie razem z itrakonazolem leków metabolizowanych przez CYP3A4, powodujących wydłużenie odstępu QT, może być przeciwwskazane, gdyż to połączenie może prowadzić do tachyarytmii komorowych, w tym do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* – arytymii mogącej zagrażać życiu. Po zaprzestaniu leczenia stężenie itrakonazolu zmniejsza się do prawie nieoznaczalnego w ciągu 7 do 14 dni, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. U pacjentów z marskością wątroby lub osób otrzymujących inhibitory CYP3A4 zmniejszanie się stężeń w osoczu może nawet przebiegać wolniej. Jest to szczególnie ważne, gdy

rozpoczyna się stosowanie produktów leczniczych, których metabolizm jest zaburzany przez itrakonazol.

Produkty lecznicze, które wchodzą w interakcje z itrakonazolem, sklasyfikowano następująco:

- „przeciwwskazane”: w żadnych okolicznościach nie stosować leku razem z itrakonazolem ani przez 2 tygodnie po zaprzestaniu podawania itrakonazolu;
- „niezalecane”: unikać stosowania leku zarówno w trakcie, jak i przez 2 tygodnie po zaprzestaniu podawania itrakonazolu, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko działań niepożądanych; jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się obserwację kliniczną, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasilonego lub przedłużonego działania, lub działania niepożądane leku stosowanego w skojarzeniu oraz w razie konieczności zmniejszenie dawki lub przerwanie jego podawania;
- „stosowanie z ostrożnością”: zaleca się dokładną obserwację pacjenta, gdy lek jest stosowany razem z itrakonazolem; w razie skojarzonego leczenia zaleca się obserwację kliniczną; czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasilonego lub przedłużonego działania lub działań niepożądanych leku stosowanego w skojarzeniu oraz w razie konieczności zmniejszenie dawki lub przerwanie jego podawania; w razie potrzeby zaleca się pomiary stężeń w osoczu.

Przykłady leków, których stężenia w osoczu mogą zwiększać się pod wpływem itrakonazolu, uszeregowane wg grup leków, z zaleceniem dotyczącym skojarzonego stosowania z itrakonazolem.

| Grupa leków | Przeciwwskazane | Niezalecane | Stosowanie z ostrożnością |
|---|---|----------------------------|--|
| Alfa-adrenolityki Leki przeciwbólowe | lewacetylmefadol (lewometadyl), metadon | tamsulozyna fentanyl | alfentanyl, buprenorfina i.v. i podjęzykowo, oksykodon digoksyna |
| Leki przeciwaritmiczne | dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, chinidyna | | |
| Leki przeciwbakteryjne Leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe | | ryfabutyna rywaroksaban | kumaryny, cylostazol, dabigatran |
| Leki przeciwpadaczkowe Leki przeciwcukrzycowe | | karbamazepina | repaglinid, saksagliptyna prazykwantel |
| Leki przeciwwrobacze i przeciwpierwotniakowe Leki przeciwhistaminowe | halofantryna astemizol, mizolastyna, terfenadyna | | ebastyna |
| Leki przeciwmigrenowe | alkaloidy sporyszu, takie jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina, metyloergometryna (metyloergonowina) | | eletryptan |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Leki przeciwnowotworowe | irynotekan | dasatynib, nilotynib, trabectedin | bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotynib, iksabepilon, lapatynib, trymetreksat, alkaloidy barwinka |
| Leki przeciwpсихотyczne, przeciwłękowe i nasenne | lurazydon, midazolam podawany doustnie, pimozyd, sertyndol, triazolam | | alprazolam, arypiprazol, brotyzolam, buspiron, haloperydol, midazolam i.v., perospiron, kwetiapina, ramelteon, rysperydon marawirok, indynawir, rytonawir, sakwinawir nadolol inne dihydropirydyny, w tym werapamil |
| Leki przeciwwirusowe | | | |
| Beta-adrenolityki Antagoniści wapnia | beprydyl, felodypina, lerkanidypina, nizoldypina | | |
| Leki działające na układ krążenia, różne Diuretyki Leki żołądkowo-jelitowe | iwabradyna, ranolazyna eplerenon cyzapryd | aliskiren | |
| Leki immunosupresyjne | | ewerolimus | aprepitant, domperidon budezonid, cyklezonid, cyklosporyna, deksametazon, flutykazon, metyloprednizolon, syrolimus (czyli rapamycyna), takrolimus, temsyrolimus atorwastatyna |
| Leki zmniejszające stężenie lipidów Leki działające na układ oddechowy Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe i inne odpowiednie leki przeciwdepresyjne Leki urologiczne | lowastatyna, symwastatyna | salmeterol | reboksetyna |
| | | wardenafil | fezoterodyna, imidafenacyna, syldenafil, |

| | | | |
|-----------|--|------------|--|
| Inne leki | kolchicyna u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby | kolchicyna | solifenacyna, tadalafil, tolterodyna alitretynoina (postać doustna), cynakalcet, mozawaptan, tolwaptan |
|-----------|--|------------|--|

a *Patrz również:* Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu

b *Patrz również:* Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu

Produkty lecznicze, których stężenie w osoczu może zmniejszać itrakonazol

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym – meloksykamem, może zmniejszać jego stężenie w osoczu. Zaleca się ostrożne stosowanie meloksykamu w skojarzeniu z itrakonazolem oraz monitorowanie działania tych leków i działań niepożądanych. Gdy meloksykam jest podawany razem z itrakonazolem, zaleca się zmodyfikowanie w razie konieczności jego dawki.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Itrakonazolu nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia, w których spodziewana korzyść dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ itrakonazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu w czasie ciąży są ograniczone. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia wad wrodzonych. Obejmowały one deformacje w obrębie szkieletu, dróg moczowo-płciowych, układu sercowo-naczyniowego i narządu wzroku, a także aberracje chromosomalne i wielorakie wady rozwojowe. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad a stosowaniem itrakonazolu nie został ustalony.

Dane epidemiologiczne, dotyczące stosowania itrakonazolu w trakcie pierwszego trymestru ciąży, głównie u pacjentek leczonych krótkotrwale z powodu kandydozy pochwy i sromu, nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, nienarażonymi na działanie znanych substancji teratogennych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym, leczone itrakonazolem, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu stosowania produktu Itrokast.

Karmienie piersią

Bardzo niewielka ilość itrakonazolu przenika do mleka matki. Podczas karmienia piersią należy rozważyć oczekiwane korzyści ze stosowania itrakonazolu, w stosunku do ryzyka. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, pacjentka nie powinna karmić piersią.

Płodność

Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu itrakonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak: zawroty głowy, zaburzenia widzenia i utrata słuchu (patrz punkt 4.8).

8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są zdarzeniami niepożądanymi, które powiązano ze stosowaniem itrakonazolu, w oparciu o kompleksową ocenę dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych. Nie można wiarygodnie ustalić związku przyczynowego ze stosowaniem itrakonazolu, w odniesieniu do poszczególnych przypadków. Ze względu na to, że badania kliniczne przeprowadzane są w bardzo zmiennych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych, obserwowanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego, nie powinna być bezpośrednio porównana do częstości występowania działań niepożądanych wykazanych w badaniach klinicznych innego produktu leczniczego oraz nie musi odpowiadać częstości występowania takich działań obserwowanych w praktyce klinicznej.

Dane uzyskane podczas badań klinicznych

Tabela 1. przedstawia działania niepożądane stwierdzone u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych produktem itrakonazolem w trakcie badań klinicznych.

| Tabela 1. Działania niepożądane stwierdzone u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych itrakonazolem w trakcie 107 badań klinicznych | |
|--|-------------------------------------|
| Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane | Itrakonazol, kapsułki % (n=8499) |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy | 1,6 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Nudności | 1,6 |
| Ból brzucha | 1,3 |

Tabela 2. przedstawia działania niepożądane stwierdzone u $< 1\%$ pacjentów leczonych produktem Itrokast, kapsułki, w trakcie badań klinicznych.

Tabela 2. Działania niepożądane stwierdzone u $< 1\%$ pacjentów leczonych itrakonazolem w trakcie 107 badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów

Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie błony śluzowej nosa

Zapalenie zatok

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nadwrażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia smaku

Niedoczulica

Parestezje

Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaparcie
Biegunka
Niestrawność
Wzdęcia
Wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia czynności wątroby
Hiperbilirubinemia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd
Wysypka
Pokrzywka

Zaburzenia nerek i dróg żółciowych

Wielomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia erekcji
Zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Obrzęk

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek oceniono u 165 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat, biorących udział w 14 badaniach klinicznych (4 badania z kontrolą placebo i z podwójnie ślepą próbą, 9 badań otwartych oraz 1 badanie obejmujące fazę otwartą z następującą po niej fazą podwójnie ślepej próby). Pacjenci z tej grupy otrzymali co najmniej jedną dawkę itrakonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych i dostarczyli danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Na podstawie uzyskanych z tych badań klinicznych łącznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: ból głowy (3,0%), wymioty (3,0%), ból brzucha (2,4%), biegunka (2,4%), zaburzenia czynności wątroby (1,2%), niedociśnienie tętnicze (1,2%), nudności (1,2%) oraz pokrzywka (1,2%). Charakter działań niepożądanych jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, jednak częstość występowania u dzieci i młodzieży jest większa.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane stwierdzone po raz pierwszy po wprowadzeniu leku do obrotu w odniesieniu do wszystkich postaci farmaceutycznych itrakonazolu przedstawiono w Tabeli 3.

Częstość i uporządkowanie grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych uzyskano na podstawie doniesień spontanicznych.

Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu itrakonazolu do obrotu

| wg kategorii częstości na podstawie doniesień spontanicznych | |
|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zespół choroby posurowiczej, obrzęk naczyń ruchomy, reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | hipertriglicerydemia |
| Zaburzenia oka | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zaburzenia widzenia (w tym podwójne i niewyraźne widzenie) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | przemijająca lub trwała utrata słuchu |
| Zaburzenia serca | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zastoinowa niewydolność serca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | duszność |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków zgonów z powodu ostrej niewydolności wątroby) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie, nadwrażliwość na światło |
| Badania laboratoryjne | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, email: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zasadniczo zdarzenia niepożądane stwierdzane po przedawkowaniu są zbieżne z działaniami niepożądanymi podczas stosowania itrakonazolu (patrz punkt 4.8).

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Można podać węgiel aktywny, jeśli metoda ta zostanie uznana za odpowiednią.

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02A C02.

Itrakonazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania.

Badania *in vitro* wykazały, że itraconazol zaburza syntezę ergosterolu w komórkach grzybów. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zaburzenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie działanie przeciwgrzybicze.

Badania *in vitro* wykazały, że itraconazol zastosowany w stężeniach zwykle $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym: dermatofitów (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); drożdżaków (*Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.* w tym *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* oraz różnych innych drożdżaków i grzybów.

Pośród drożdżaków *Candida spp.* najmniej wrażliwe na działanie itraconazolu są *Candida krusei*, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis*, przy czym niektóre z wyodrębnionych szczepów wykazują całkowitą oporność na działanie leku *in vitro*.

Podstawowe grzyby, których wzrostu nie hamuje itraconazol, należą do następujących gatunków: *Zygomycetes* (np. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* oraz *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* i *Scopulariopsis spp.*

Oporność na azole rozwija się powoli i jest często wynikiem kilku mutacji genetycznych. Obserwowanymi mechanizmami są: wzmocniona ekspresja genu ERG11, który koduje enzym docelowy 14 α -demetylaza, punktowe mutacje w ERG11 prowadzące do zmniejszenia docelowego powinowactwa i (lub) wzmocniona ekspresja białka transportowego, co skutkuje zwiększeniem aktywnego wypływu z komórki. Oporność krzyżową pomiędzy azolami obserwowano w *Candida spp.*, chociaż oporność na jeden lek z grupy niekoniecznie świadczy o oporności na pozostałe azole. Stwierdzano odporne na itraconazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Maksymalne stężenie itraconazolu w osoczu występuje od 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Farmakokinetyka itraconazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu. Stan stacjonarny jest osiąganym zwykle w ciągu około 15 dni, z wartościami C_{max} wynoszącymi 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ i 2,0 $\mu\text{g/ml}$ po doustnym podaniu dawek odpowiednio 100 mg raz na dobę, 200 mg raz na dobę i 200 mg dwa razy na dobę. Końcowy okres półtrwania itraconazolu zasadniczo mieści się w przedziale od 16 do 28 godzin po podaniu pojedynczej dawki i zwiększa się do 34-42 godzin po podaniu dawek wielokrotnych. Po przerwaniu stosowania leku, w ciągu 7 do 14 dni, stężenie itraconazolu w osoczu zmniejsza się do wartości prawie niewykrywalnych, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. Średni całkowity klirens osoczowy itraconazolu po podaniu dożylnym wynosi 278 ml/min. Podczas podawania dużych dawek, klirens itraconazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątrobowego.

Wchłanianie

Itraconazol po podaniu doustnym szybko się wchłania. Maksymalne stężenie niezmienionego leku w osoczu występuje po upływie 2 do 5 godzin po podaniu doustnym itraconazolu w kapsułkach. Bezwzględna biodostępność itraconazolu po podaniu doustnym wynosi około 55%. Jest ona największa, jeśli kapsułki przyjmuje się bezpośrednio po obfitym posiłku.

Wchłanianie itrakonazolu w kapsułkach jest zmniejszone u pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej) oraz u pacjentów z achlorhydrią wywołaną przez niektóre choroby (patrz punkt 4.4 i 4.5). U tych pacjentów obserwuje się zwiększone wchłanianie itrakonazolu po podaniu na czczo, jeśli itrakonazol podawany jest z kwaśnym napojem (np. typu „cola” niedietetyczna). Gdy itrakonazol podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z niedietetyczną colą, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora H₂, wchłanianie itrakonazolu było porównywalne z wchłanianiem itrakonazolu po podaniu samego itrakonazolu. (Patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Itrakonazol w większości wiąże się z białkami osocza (99,8%), szczególnie z albuminami (metabolit hydroksylowany – w 99,6%). Wykazuje on także powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu w osoczu występuje w postaci wolnego leku. Itrakonazol jest rozmieszczany w organizmie z dużą pozorną objętością dystrybucji (>700 l), co świadczy o znacznym stopniu rozmieszczenia w tkankach. Stwierdzono, że jego stężenie w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach jest od 2- do 3-krotnie większe niż w osoczu, a wychwyt itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są mniejsze.

Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie itrakonazolu.

Głównym metabolitem jest hydroksyitakonazol, wykazujący porównywalne do itrakonazolu działanie przeciwgrzybicze *in vitro*. Stężenie tego metabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itrakonazolu.

Eliminacja

Itrakonazol jest wydalany głównie w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (35%) i z kałem (54%) w ciągu tygodnia po podaniu roztworu doustnego. Wydalanie itrakonazolu i jego czynnego metabolitu – hydroksyitakonazolu przez nerki stanowi mniej niż 1% dawki dożyłnej. Po doustnym podaniu dawki z substancją czynną znakowaną promieniotwórczo stwierdzono, że wydalanie leku z kałem w postaci niezmienionej wynosi od 3 do 18% dawki.

Ponieważ wydaje się, że redystrybucja itrakonazolu z tkanek zrogowaciałych jest pomijalna, eliminacja leku z tych tkanek zależy od regeneracji naskórka. W przeciwieństwie do stężenia w osoczu, terapeutyczne stężenie itrakonazolu w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po zakończeniu czterotygodniowej kuracji. Już po tygodniu leczenia wykrywa się itrakonazol w keratynie paznokci, a stężenie leku utrzymuje się w niej przez przynajmniej 6 miesięcy od zakończenia trzymiesięcznej kuracji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 6 zdrowych pacjentów i 12 pacjentów z marskością wątroby, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg itrakonazolu w kapsułkach. Stwierdzono znaczące zmniejszenie średniego C_{max} (47%) i dwukrotne zwiększenie czasu półtrwania eliminacji (37 ± 17 godzin vs. 16 ± 5 godzin) itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże całkowite narażenie na działanie itrakonazolu, obliczone na podstawie wartości AUC, było podobne u pacjentów z marskością wątroby i u osób zdrowych. Brak danych dotyczących długotrwałego leczenia itrakonazolem pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg itrakonazolu (4 tabletki po 50 mg) zostało przeprowadzone z udziałem 3 grup pacjentów z niewydolnością nerek (mocznicą: n=7; hemodializa: n=7 i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa: n=5). U pacjentów z mocznicą ze średnią wartością klirensu kreatyniny wynoszącą $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2 \text{ pc.}$, ogólny wpływ na organizm określony na podstawie AUC, był nieznacznie zmniejszony w porównaniu z prawidłowymi parametrami populacyjnymi. Badanie to nie wykazało żadnego znamienego wpływu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej na farmakokinetykę itrakonazolu (T_{\max} , C_{\max} i $AUC_{0-8 \text{ h}}$). Profile zależności stężenia w osoczu od czasu wykazały duże zróżnicowanie międzyosobnicze we wszystkich trzech grupach.

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej, średnie końcowe okresy półtrwania itrakonazolu u pacjentów z lekkimi (określonymi w tym badaniu jako klirens kreatyniny (CrCl) 50-79 ml/min), umiarkowanymi (określonymi w tym badaniu jako CrCl 20-49 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi w tym badaniu jako CrCl <20ml/min) były podobne do średnich końcowych okresów półtrwania itrakonazolu u zdrowych osób (zakres średnich 42-49 godzin vs 48 godzin, odpowiednio u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych osób). Całkowite narażenie organizmu na itrakonazol, określone na podstawie AUC, było mniejsze u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, odpowiednio o około 30% i 40%, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dializa nie wykazała żadnego wpływu na okres półtrwania ani na klirens itrakonazolu lub hydroksyittrakonazolu. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania itrakonazolu w populacji dzieci i młodzieży są ograniczone. Badania kliniczne farmakokinetyki, z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 5 miesięcy do 17 lat, przeprowadzono z użyciem itrakonazolu w postaci kapsułek, roztworu doustnego i w postaci do podawania dożylnego. Poszczególne dawki itrakonazolu w postaci kapsułek i roztworu doustnego wynosiły od 1,5 do 12,6 mg/kg mc. na dobę, podawano raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylniej w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w jednorazowej infuzji dożylniej lub w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w infuzji raz lub dwa razy na dobę. Jeśli taką samą dawkę dobową, podawano dwa razy na dobę lub raz na dobę, skoki stężeń były porównywalne do występujących po podaniu pojedynczej dawki dobowej u dorosłych. Wartość AUC itrakonazolu i całkowity klirens w odniesieniu do masy ciała nie zależały od wieku. Odnotowano natomiast słaby związek pomiędzy wiekiem a objętością dystrybucji itrakonazolu, C_{\max} i końcowym stopniem eliminacji. Pozorny klirens itrakonazolu i objętość dystrybucji wydawały się być zależne od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Itrakonazol badano z zastosowaniem standardowego zestawu badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa.

Badania dotyczące ostrej toksyczności itrakonazolu, prowadzone u myszy, szczurów, świnek morskich i psów, wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa. Badania dotyczące przewlekłej (i podprzewlekłej) toksyczności podawanego doustnie itrakonazolu u szczurów i psów wykazały zmiany w niektórych narządach i tkankach: korze nadnerczy, wątrobie i układzie fagocytów jednojądrzastych. Stwierdzono także zaburzenia metabolizmu lipidów w różnych narządach w postaci komórek piankowych.

Podczas stosowania dużych dawek, w badaniach oceniających histologiczną strukturę kory nadnerczy, stwierdzono odwracalny obrzęk z przerostem komórek warstwy siatkowatej i pasmowatej, co niekiedy wiązało się ze zmniejszeniem grubości warstwy kłębkowatej. Podczas stosowania dużych dawek

wykazano odwracalne zmiany w wątrobie. Obserwowano niewielkie zmiany w komórkach zatokowych oraz zjawisko wakuolizacji hepatocytów, co wskazuje na zaburzenia czynności komórkowych, ale bez widocznych cech zapalenia lub martwicy komórek wątrobowych. Zmiany histologiczne systemu fagocytarnego komórek jednojądrzastych charakteryzowały się głównie zwiększeniem ilości składników białkowych w różnych tkankach narządów mięsaszowych.

U młodych psów, w wyniku przewlekłego podawania itrakonazolu, obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

W trzech badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach, itrakonazol powodował rozwój wad układu kostnego: zmniejszenie aktywności w obrębie płytek wzrostu kości, zmniejszenie grubości warstwy zbitej kości długich oraz zwiększenie łamliwości kości.

Rakotwórczość i mutagenność

Itrakonazol nie wykazywał pierwotnej rakotwórczości u myszy i szczurów. U samców myszy stwierdzano jednak większą zapadalność na mięsaki tkanek miękkich, co wiązano z nasilonym występowaniem przewlekłych, nienowotworowych reakcji zapalnych w obrębie tkanki łącznej w następstwie zwiększenia się stężenia cholesterolu i odkładania się cholesterolu w tkance łącznej.

Brak danych świadczących o mutagennym działaniu itrakonazolu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Po podaniu w dużych dawkach u szczurów i myszy itrakonazol wywoływał zależny od dawki wzrost działania toksycznego u samic, embriotoksyczność i teratogenność. Działanie teratogenne u szczurów objawiało się powstawaniem dużych wad układu kostnego, natomiast u myszy prowadziło do powstawania przepuklin mózgowych i makroglosji (przerost masy języka).

Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu itrakonazolu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana i sacharoza)
Poloksamer 188
Hypromeloza 6 cP
Poloksamer 188 mikronizowany

Korpus i wieczko kapsułki

Żelatyna
Indygokarmin (E 132)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w blistry aluminium/aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 4 kapsułki lub 28 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AXXON Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21880

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27/05/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO