

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipozumax, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolum*).

Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 224,31 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe nr 0, nieprzezroczyste zielone wieczko i korpus zawierający żółtawobeżowe kuliste mikrogranulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Kandydoza pochwy i sromu.
- Kandydoza jamy ustnej.
- Grzybice skórne.
- Łupież pstry.
- Grzybice paznokci spowodowane przez dermatofity i (lub) drożdżaki.
- Kandydoza układowa.
- Zakażenia kryptokokowe (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowych). U pacjentów z osłabioną odpornością chorych na kryptokokozę i u pacjentów z kryptokokożą ośrodkowego układu nerwowego itraconazol jest wskazany jedynie wówczas, kiedy zazwyczaj zalecana terapia początkowa wydaje się niewłaściwa lub nieskuteczna.
- Histoplazmoza.
- Grzybica kropidlakowa. Itraconazol można stosować do leczenia pacjentów chorych na inwazyjną grzybicę kropidlakową, u których stwierdzono oporność na amfoterycynę B lub jej nietolerancję.

Z uwagi na parametry farmakokinetyczne doustnie podawany itraconazol (kapsułki) nie jest zalecany do leczenia początkowego pacjentów z ciężkimi, zagrażającymi życiu grzybicami układowymi. Postacie doustne należy stosować jako kontynuację leczenia po początkowym leczeniu itraconazolem podawanym dożylnie (patrz punkt 4.4).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

WSKAZANIA	DAWKA	CZAS LECZENIA
Zakażenia ginekologiczne		
Kandydoza pochwy i sromu	200 mg dwa razy na dobę	1 dzień

	lub 200 mg raz na dobę	3 dni
Wskazania dermatologiczne lub okulistyczne		
Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni
Grzybice skórne	200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 15 dni ¹
Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę	15 dni ²

¹ W zakażeniach okolic o znacznej keratynizacji, takich jak podeszwowa – *Tinea pedis* (grzybica stóp) i dłoniowa – *Tinea manus* (grzybica dłoni) pacjenci powinni przyjmować 200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 100 mg raz na dobę przez 30 dni.

² U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością, takich jak pacjenci z neutropenią, AIDS lub po przeszczepach, biodostępność podawanego doustnie itraconazolu może być zmniejszona. W tych przypadkach może być konieczne podwojenie dawki.

Grzybice paznokci

Grzybice paznokci można leczyć metodą cykliczną lub ciągłą.

- *Leczenie cykliczne* (patrz tabela poniżej)
Leczenie cykliczne itraconazolem polega na podawaniu dwóch kapsułek dwa razy na dobę (200 mg dwa razy na dobę) przez tydzień.

W zakażeniach paznokci dłoni zaleca się dwukrotne leczenie cykliczne, a w zakażeniach paznokci stóp – trzykrotne. Pomiędzy kolejnymi cyklami należy zachować trzytygodniowy okres bez podawania leku. Odpowiedź kliniczna jest widoczna w postaci wzrostu paznokcia po zakończeniu leczenia.

Umiejscowienie grzybicy	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.	Tydzień 7.	Tydzień 8.	Tydzień 9.
Paznokcie stóp wraz paznokciami dłoni (lub bez)	Pierwszy cykl	Bez leczenia itraconazolem			Drugi cykl	Bez leczenia itraconazolem			Trzeci cykl
Tylko paznokcie dłoni	Pierwszy cykl	Bez leczenia itraconazolem			Drugi cykl				

- *Leczenie ciągłe*
Dwie kapsułki na dobę (200 mg raz na dobę) przez trzy miesiące.

Tempo eliminacji itraconazolu ze skóry i tkanki paznokci jest wolniejsze niż z osocza krwi. Optymalna odpowiedź kliniczna i mikologiczna jest osiągnięta w ciągu dwóch do czterech tygodni po leczeniu zakażeń skóry i w ciągu sześciu do dziewięciu miesięcy po leczeniu zakażeń paznokci.

Grzybice układowe (dawki są zróżnicowane w zależności od rodzaju grzyba wywołującego zakażenie).

Długość leczenia układowych zakażeń grzybiczych należy uzależnić od mikologicznej i klinicznej odpowiedzi na leczenie:

WSKAZANIA	DAWKA	ŚREDNI CZAS LECZENIA	UWAGI
Grzybica kropidlakowa	200 mg raz na dobę	2 do 5 miesięcy	Zwiększenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę w zakażeniach dużej powierzchni
Kandydoza	100 do 200 mg raz na dobę	3 tygodnie do 7 miesięcy	
Kryptokokoza nie obejmująca opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg raz na dobę	10 tygodni	Terapia podtrzymująca (przypadki grzybicy opon mózgowo-rdzeniowych): 200 mg raz na dobę
Kryptokokoza opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg dwa razy na dobę	2 miesiące do 6 miesięcy	
Histoplazmoza	200 mg raz na dobę 200 mg dwa razy na dobę	8 miesięcy	

- *Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego*

Wchłanianie itrakonazolu jest zaburzone, jeśli kwasowość soku żołądkowego jest zmniejszona.

Informacje na temat pacjentów z achlorhydrią i pacjentów przyjmujących leki hamujące wytwarzanie kwasu lub zobojętniające kwas – patrz punkt 4.4.

Zaburzone wchłanianie u pacjentów z AIDS i neutropenią może prowadzić do niskiego poziomu itrakonazolu we krwi i braku skuteczności leku. Może być wtedy wskazane monitorowanie stężenia leku we krwi i, jeżeli to konieczne, modyfikacja dawki.

Dzieci Itrakonazolu nie należy stosować u dzieci, ponieważ jest za mało dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania tego leku u dzieci (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Niezalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Jest za mało dostępnych danych na temat stosowania itrakonazolu w postaci doustnej u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność, gdy lek ten jest podawany tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Jest za mało dostępnych danych na temat stosowania itrakonazolu w postaci doustnej u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność, gdy lek ten jest podawany w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Droga podania: doustna.

W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania itrakonazolu, lek należy podawać bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości popijając małą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na itrakonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z itrakonazolem następujących leków (patrz także punkt 4.5):
 - substraty metabolizowane przez CYP3A4, które mogą wydłużać odstęp QT, np. astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylometadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertyndol i terfenadyna są przeciwwskazane do stosowania z itrakonazolem; jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia tych substratów w osoczu, co może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do wystąpienia *torsade de pointes*;
 - inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A3, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna;
 - triazolam i midazolam podawane doustnie;
 - alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
 - eletryptan;
 - nizoldypina.
- Itrakonazolu nie należy podawać pacjentom z objawami zaburzenia czynności komór, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. congestive heart failure) lub z CHF stwierdzonym w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zagrażających życiu lub ciężkich zakażeń. (Patrz punkt 4.4).
- Stosowanie itrakonazolu jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

Jeśli leczona itrakonazolem kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji, którą należy ją kontynuować aż do wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania itrakonazolu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

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

Wpływ na serce

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymywali dożylnie itrakonazol, obserwowano przemijające bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Ustępowało ono przed kolejną infuzją. Kliniczne znaczenie tych wyników w odniesieniu do podawania doustnego jest nieznane.

Wykazano, że itrakonazol ma ujemne działanie inotropowe, a w związku z podawaniem 100 mg itrakonazolu notowano zastoinową niewydolność serca. Niewydolność serca w raportach spontanicznych częściej zgłaszano podczas podawania całkowitej dawki dobowej 400 mg niż mniejszych dawek dobowych, co sugeruje, że ryzyko niewydolności serca może się zwiększać wraz ze wzrostem całkowitej dawki dobowej itrakonazolu.

Itrakonazolu nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przeważają ryzyko. Oceniając, indywidualnie dla każdego pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: stopień ciężkości choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (np. całkowita dawka dobową) oraz występowanie poszczególnych czynników ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, choroba zastawek serca, znacząca choroba płuc, taka jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby mogące powodować obrzęki. Pacjenta należy wówczas poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach zastoinowej niewydolności

serca. Leczenie tych pacjentów należy prowadzić ostrożnie. Podczas leczenia należy obserwować szczególnie wnikliwie, czy nie występują u pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie itrakonazolu.

Antagoniści wapnia mogą działać inotropowo ujemnie; działanie to może się sumować z inotropowo-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 (patrz punkt 4.5).

Wpływ wątroby

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko występowała ciężka hepatotoksyczność, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończonych zgonem. W większości przypadków dotyczyło to pacjentów z występującą 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. Niektóre z tych przypadków wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itrakonazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie itrakonazolu oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby. U pacjentów, u których stwierdza się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, czynną chorobę wątroby lub u których po zastosowaniu innych leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy rozpoczynać stosowania itrakonazolu, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. W przypadkach tych konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest słabsze w przypadku zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Jeśli pacjent stosuje leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu), powinien przyjmować je co najmniej 2 godziny po zażyciu itrakonazolu. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie kapsułek itrakonazolu z napojami typu „cola”.

Stosowanie u dzieci

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci są ograniczone. Itrakonazolu w postaci kapsułek nie należy stosować u dzieci, chyba że możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w kapsułkach u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. U tych pacjentów nie należy stosować kapsułek itrakonazolu, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Pacjenci z zaburzeniami 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 (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Utrata słuchu

U pacjentów leczonych itrakonazolem notowano przemijające lub trwałe uszkodzenie słuchu. Kilku z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie chinidynę, co jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5). Utrata słuchu zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu leczenia, ale może utrzymywać się u niektórych pacjentów.

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), itrakonazolu w postaci kapsułek nie zaleca się w początkowym leczeniu zagrażających życiu grzybic układowych.

Pacjenci chorzy na AIDS

Jeśli u pacjenta z AIDS, leczonego z powodu grzybicy układowej (jak sporotrychoza, blastomykoza, histoplazmoza lub kryptokokoza - postać z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub bez), istnieje ryzyko nawrotu grzybicy, należy brać pod uwagę konieczność zastosowania leczenia podtrzymującego.

Neuropatia

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

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

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

Oporność krzyżowa

Jeśli układowa kandydoza jest przypuszczalnie wywołana szczepem *Candida* opornym na flukonazol, nie można zakładać, że szczep ten będzie wrażliwy na itrakonazol, a jego wrażliwość należy określić przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem.

Możliwe interakcje

Itrakonazol może wykazywać klinicznie istotne interakcje (patrz punkt 4.5).

Itrakonazolu nie należy stosować w ciągu 2 tygodni po zakończeniu stosowania leków indukujących CYP3A4 (ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*). Jednoczesne stosowanie tych leków i itrakonazolu może powodować, że itrakonazol nie osiągnie stężenia terapeutycznego, a tym samym leczenie będzie nieskuteczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki wpływające na wchłanianie itrakonazolu

Leki, które zmniejszają kwaśność soku żołądkowego, zaburzają wchłanianie itrakonazolu z kapsułek (patrz punkt 4.4).

Leki wpływające na metabolizm itrakonazolu

Itrakonazol jest głównie metabolizowany z udziałem cytochromu CYP3A4. Wykonano badania interakcji z ryfampicyną, ryfabutyną i fenytoiną, będącymi silnymi induktorami enzymu CYP3A4. Ponieważ biodostępność itrakonazolu i hydroksyitrakonazolu była zmniejszona w tych badaniach do takiego poziomu, że skuteczność mogła być znacznie zmniejszona, stosowanie itrakonazolu z tymi silnymi induktorami enzymów nie jest zalecane. Brak danych pochodzących z badań nad innymi

induktorami enzymów, takimi jak karbamazepina, *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), fenobarbital i izoniazyd, lecz można się spodziewać podobnych wyników.

Leki silnie hamujące ten enzym, takie jak rytonawir, indynawir, klarytromycyna i erytromycyna, mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu.

Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków

Itrakonazol może hamować metabolizm leków metabolizowanych przez enzymy z grupy cytochromu 3A. Może to powodować nasilenie i (lub) przedłużenie ich działania, w tym działań niepożądanych. Przed równoczesnym zastosowaniem innego leku należy przeczytać jego ulotkę w celu uzyskania informacji na temat szlaku metabolicznego. Po zaprzestaniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się stopniowo w zależności od dawki i czasu trwania leczenia (patrz punkt 5.2). Należy to mieć na względzie, gdy brany jest pod uwagę hamujący wpływ itrakonazolu na jednocześnie stosowane leki.

Przykłady

Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie następujących leków z itrakonazolem:

- astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylometadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertyndol i terfenadyna są przeciwwskazane do stosowania z itrakonazolem, gdyż jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia tych substratów w osoczu, co może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do wystąpienia *torsade de pointes*;
- inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A3, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna;
- triazolam i doustnie podawany midazolam;
- alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
- eletryptan;
- nizoldypina.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania itrakonazolu razem z antagonistami wapnia z powodu zwiększonego ryzyka zastoinowej niewydolności serca. W dodatku do możliwych interakcji farmakokinetycznych dotyczących metabolizującego leki enzymu CYP3A4, antagoniści wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z działaniem itrakonazolu.

Następujące leki należy stosować ostrożnie i kontrolować ich stężenie w osoczu, działanie terapeutyczne lub działania niepożądane. Podczas stosowania z itrakonazolem należy w razie konieczności zmniejszyć ich dawki:

- doustne leki przeciwzakrzepowe;
- inhibitory proteazy HIV, takie jak rytonawir, indynawir, sakwinawir;
- niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak busulfan, docetaksel, trimetrexat i alkaloidy barwinka;
- leki z grupy antagonistów wapnia, metabolizowane przez CYP3A4, takie jak dihydropirydyny i werapamil;
- niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna (znana także jako syrolimus);
- niektóre glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, deksametazon, flutykazon i metyloprednizolon;
- digoksyna (poprzez zahamowanie p-glikoproteiny);
- inne: alfentanyl, alprazolam, brotyzolan, buspiron, karbamazepina, cylostazol, dyzopiramid, ebastyna, eletryptan, fentanyl, halofantryna, midazolam podawany dożylnie, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna.

Nie obserwowano interakcji itrakonazolu z zydowudyną (AZT) ani fluwastatyną. Nie obserwowano wpływu itrakonazolu na metabolizm etynyloestradiolu i noretysteronu.

Wpływ na wiązanie z białkami

Badania *in vitro* wykazały, że nie występują interakcje na poziomie wiązania z białkami osocza pomiędzy itrakonazolem i imipraminą, propranololem, diazepamem, cymetydyną, indometacyną, tolbutamidem i sulfametazyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Itrakonazolu nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem stanów zagrażających życiu, w których możliwa korzyść dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu itrakonazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania itrakonazolu w czasie ciąży. 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 pierwszym trymestrze 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

Jeśli kobieta wieku rozrodczym przyjmuje itrakonazol, powinna stosować antykoncepcję. Skuteczną antykoncepcję należy stosować do czasu wystąpienia miesiączki po zakończeniu leczenia itrakonazolem.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej pochodzą z badań klinicznych dotyczących stosowania kapsułek itrakonazolu i (lub) ze spontanicznych raportów po wprowadzeniu do obrotu itrakonazolu, obejmujących wszystkie postaci.

W badaniach klinicznych z udziałem 2104 pacjentów otrzymujących itrakonazol w leczeniu grzybic skóry lub paznokci, najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczyły przewodu pokarmowego, skóry i wątroby.

W tabeli poniżej zamieszczono działania niepożądane leku według klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdego układu i narządu objawy niepożądane leku są przedstawione według częstości, zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane leku	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Rzadko</i>	Leukopenia
<i>Częstość nieznana</i>	Neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość*
<i>Częstość nieznana</i>	Reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, objawy choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Częstość nieznana</i>	Hipokaliemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Niezbyt często</i>	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
<i>Rzadko</i>	Niedoczulica
<i>Częstość nieznana</i>	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia widzenia
<i>Częstość nieznana</i>	Zamazane widzenie i podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Rzadko</i>	Szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	Przemijające lub całkowita utrata słuchu*
Zaburzenia serca	
<i>Częstość nieznana</i>	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Częstość nieznana</i>	Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	Ból brzucha, nudności
<i>Niezbyt często</i>	Wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia
<i>Rzadko</i>	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
<i>Rzadko</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Częstość nieznana</i>	Hepatotoksyczność*, ostra niewydolność wątroby*, zapalenie

	wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Często</i>	Wysypka
<i>Niezbyt często</i>	Świąd, pokrzywka, łysienie,
<i>Częstość nieznana</i>	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Częstość nieznana</i>	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Rzadko</i>	Częstomocz
<i>Częstość nieznana</i>	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia miesiączkowania
<i>Częstość nieznana</i>	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk
<i>Rzadko</i>	Gorączka

*patrz punkt 4.4

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, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania.

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Płukanie żołądka można wykonać w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia leku. Można podać węgiel aktywowany, 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

Mechanizm działania

Itrakonazol hamuje 14 α -demetylazę grzyba, co wywołuje niedobór ergosterolu i zaburzenia syntezy ściany komórkowej grzyba.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Związek między farmakokinetyką i farmakodynamiką itrakonazolu, a także ogólnie – triazoli, jest słabo poznany i złożony z powodu niedostatecznego poznania farmakokinetyki leków przeciwwgrzybiczych.

Mechanizmy oporności

Wydaje się, że oporność grzybów na azole rozwija się powoli i często jest wynikiem kilku mutacji genetycznych. Do opisanych mechanizmów należą:

- nadmierna ekspresja *ERG11*, genu, który koduje 14-alfa-demetylazę (enzym docelowy)
- mutacje punktowe w *ERG11*, które prowadzą do zwiększonego powinowactwa 14-alfa-demetylasy do itrakonazolu
- nadmierna ekspresja nośnika leku, powodująca zwiększony wpływ itrakonazolu z komórek grzyba (tj. usunięcie itrakonazolu z docelowego miejsca jego działania)
- oporność krzyżowa. Oporność krzyżowa wśród substancji azolowych obserwowano w obrębie rodzaju *Candida*, lecz oporność jednej substancji z tej grupy niekoniecznie oznacza oporność na inne azole.

Wartości graniczne

Stężenia graniczne, określające wrażliwość grzybów na itrakonazol, nie zostały jeszcze ustalone metodami EUCAST.

Metodami CLSI ustalono jedynie stężenia graniczne określające wrażliwość gatunków *Candida* wywołujących powierzchowne zakażenia grzybicze. Stężenia graniczne wg CLSI są następujące: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l i odporne ≥ 1 mg/l.

Częstość występowanie nabytej oporności niektórych gatunków może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu, dlatego pożądane są lokalne informacje na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli to konieczne, należy poradzić się eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalne rozpowszechnienie oporności przydatność leku co najmniej w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Wrażliwość *in vitro* grzybów na itrakonazol zależy od wielkości inokulum, temperatury inkubacji, fazy wzrostu grzybów i rodzaju użytej pożywki. Z tych względów minimalne stężenie hamujące itrakonazolu może być znacznie zróżnicowane. Wrażliwość przedstawiona w tabeli poniżej jest oparta na wartości MIC₉₀ <1 mg itrakonazolu/l. Nie ma korelacji pomiędzy wrażliwością *in vitro* a skutecznością kliniczną.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹

<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia</i> (dawniej <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporium spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffeii</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Gatunki, w których może wystąpić problemem oporności nabytej
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Gatunki o oporności naturalnej
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹ Te organizmy mogą występować u pacjentów, którzy powrócili z podróży poza Europę.

² Opisywano odporne na itrakonazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

³ Naturalna pośrednia wrażliwość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Farmakokinetykę itrakonazolu badano u zdrowych ochotników, w szczególnych populacjach oraz u pacjentów po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki. Zwykle itrakonazol szybko się wchłania. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Itrakonazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie, z wytworzeniem wielu metabolitów. Głównym metabolitem jest hydroksyittrakonazol, osiągający w osoczu dwukrotnie większe stężenie niż niezmienny itrakonazol. Średni okres półtrwania itrakonazolu w fazie eliminacji wynosi 17 godzin po podaniu pojedynczej dawki i zwiększa się do 34-42 godzin po podaniu wielokrotnym. Itrakonazol wykazuje nieliniową farmakokinetykę i w związku z tym kumuluje się w osoczu podczas wielokrotnego podawania. Stężenie w stanie równowagi występuje zwykle w ciągu 15 dni, z wartościami C_{max} i AUC 4 do 7-krotnie większymi niż stężenie obserwowane po podaniu pojedynczej dawki. Stężenie leku w osoczu jest niewykrywalne 7 dni po odstawieniu leku. Klirens itrakonazolu zmniejsza się podczas podawania dużych dawek z powodu nasycania się metabolizmu wątrobowego. Itrakonazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów: z moczem do około 35% w ciągu tygodnia i z kałem do około 54%.

Wchłanianie

Itrakonazol szybko się wchłania po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu niezmiennego leku występuje w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu dawki doustnej. Obserwowana bezwzględna biodostępność itrakonazolu wynosi około 55%. Biodostępność po podaniu doustnym jest maksymalna, gdy kapsułki podaje się bezpośrednio po pełnym posiłku.

Dystrybucja

Większość (99,8%) itrakonazolu w osoczu jest związana z białkami, głównie z albuminą jako główny składnik wiążący (99,6% hydroksymetabolitu). Wykazuje również znaczące powinowactwo do

lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu w osoczu występuje w postaci niezwiązanej. Pozorna objętość dystrybucji itrakonazolu w organizmie jest wysoka (>700 l), co świadczy o intensywnym przenikaniu do tkanek: stężenia w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, śledzionie i mięśniach były dwa do trzech razy większe niż stężenie w osoczu. Stosunek stężenia w mózgu do stężenia w osoczu wynosił około 1 u psów rasy beagle. Wychwył do tkanek zrogowaciałych, szczególnie skóry, jest do czterech razy większy niż w osoczu.

Metabolizm

Itrakonazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do wielu metabolitów. Jednym z głównych metabolitów jest hydroksyittrakonazol, którego działanie przeciwgrzybicze jest podobne do itrakonazolu. Stężenie hydroksyittrakonazolu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż itrakonazolu.

Jak wykazano w badaniach *in vitro*, CYP3A4 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm itrakonazolu.

Eliminacja

Itrakonazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów: z moczem do około 35% w ciągu tygodnia i z kałem do 54%. Wydalanie przez nerki leku macierzystego wynosi poniżej 0,03% dawki, podczas gdy wydalanie z kałem niezmiennego leku zmienia się w granicach 3-18% dawki. Klirens itrakonazolu zmniejsza się podczas podawania w większych dawkach z powodu nasycania się metabolizmu wątrobowego. Pochłanianie itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie skórę, jest czterokrotnie większe niż przez osocze i eliminacja itrakonazolu jest związana z regeneracją skóry. Podczas gdy stężenie w osoczu jest niewykrywalne 7 dni po odstawieniu itrakonazolu, stężenie terapeutyczne leku w skórze może być stwierdzone przez 2-4 tygodnie po 4-tygodniowym okresie leczenia. Itrakonazol wykrywano w keratynie paznokcia w tydzień po rozpoczęciu leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po 3-miesięcznym okresie leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby. Badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki 100 mg itrakonazolu (jedna kapsułka 100 mg) przeprowadzono u 6 zdrowych osób i 12 osób z marskością wątroby. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w AUC_{∞} pomiędzy tymi grupami. Statystycznie istotne zmniejszenie średniej wartości C_{max} (47%) i dwukrotne zwiększenie okresu półtrwania (37 ± 17 w porównaniu z 16 ± 5 godzin) itrakonazolu obserwowano u osób z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Brak danych na temat długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby. (Patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Niewydolność nerek. Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w tej populacji pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane na temat itrakonazolu nie ujawniły toksyczności genowej, pierwotnej karcinogenności ani zaburzeń płodności. Podczas podawania w dużych dawkach obserwowano wpływ na korę nadnerczy, wątrobę i jedonajdrowy układ fagocytarny, lecz wydaje się, że ma to mały związek z proponowanym zastosowaniem klinicznym. Stwierdzono, że itrakonazol wykazuje zależne od dawki zwiększanie się toksyczności dla matek, embriotoksyczność i teratogenność u szczurów i myszy po podaniu w dużych dawkach. Ogólną mniejszą gęstość mineralną kości obserwowano u młodych psów po długotrwałym podawaniu itrakonazolu, a u szczurów obserwowano zmniejszoną aktywność płytki kostnej, zmniejszenie grubości strefy spoistej dużych kości i zwiększoną łamliwość kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza ziarenka
Poloksamer 188
Hypromeloza
Poloksamer 188 (mikronizowany)

Otoczka kapsułki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania po 4, 7, 14, 15 16, 28, 30, 32, 60 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21956

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2019 r.