

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itragen, 100 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera do 179,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Podłużne, czerwone, nieprzezroczyste kapsułki z twardej żelatyny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Kandydoza sromu i pochwy
- Kandydoza jamy ustnej
- Grzybice skóry (np. grzybica tułowia, grzybica pachwin, grzybica stóp, grzybica dłoni)
- Grzybice paznokci (wywołane przez dermatofity i drożdżaki)
- Łupież pstry
- Sporotrychoza limfatyczno-skórna, parakokcydioidomikoza, blastomikoza (u osób z prawidłową odpornością) oraz histoplazmoza
- Itraconazol może być stosowany w leczeniu pacjentów z inwazyjną postacią aspergilozy, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na standardowe leczenie amfoterycyną B.

Podczas przepisywania leków przeciwgrzybiczych należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli i młodzież*

- Kandydoza sromu i pochwy: 200 mg rano i 200 mg wieczorem przez 1 dobę lub 200 mg raz na dobę przez 3 dni.
- Kandydoza jamy ustnej: 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.
- Grzybica tułowia, grzybica pachwin: 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.
- Grzybica stóp, grzybica dłoni: 100 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
- Łupież pstry: 200 mg raz na dobę przez 1 tydzień.
- Grzybica paznokci:
  - *Leczenie cykliczne*  
Jeden cykl obejmuje podawanie 200 mg dwa razy na dobę przez 1 tydzień (400 mg na dobę), po czym następuje okres trzech tygodni bez leczenia.

Trzy cykle stosuje się w leczeniu grzybicy paznokci stóp, dwa cykle zaleca się w leczeniu grzybicy paznokci rąk.

- *Leczenie ciągłe*  
200 mg jeden raz na dobę przez 3 miesiące.
- Skutki leczenia będą widoczne również po zakończeniu stosowania leku, w miarę wzrostu paznokcia.
- Sporotrychoza limfatyczno-skórna\*: 100 mg jeden raz na dobę przez 3 miesiące.
- Parakokcydioidomikoza\*: 100 mg jeden raz na dobę przez 6 miesięcy. Brak danych dotyczących skuteczności itraconazolu w kapsułkach u pacjentów z AIDS stosujących taką dawkę.
- Blastomikoza\*: 100 mg jeden raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy.
- Histoplazmoza\*: 200 mg jeden raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę przez 8 miesięcy.
- Aspergiloza ogólnoustrojowa: 200 mg raz na dobę do momentu uzyskania ujemnego wyniku posiewu lub ustąpienia zmian chorobowych. Przy zakażeniach inwazyjnych początkowa dawka 200 mg trzy razy na dobę przez 4 dni, a następnie 200 mg dwa razy na dobę do uzyskania ujemnego wyniku posiewu lub ustąpienia zmian chorobowych (przez okres 2 do 5 miesięcy) lub do ustąpienia neutropenii.

\* Podano średni czas leczenia, który może się różnić w zależności od nasilenia dolegliwości oraz ustąpienia zmian klinicznych i mikologicznych.

W zakażeniach grzybiczych skóry optymalne wyniki kliniczne uzyskuje się po 2 do 4 tygodni od zakończenia leczenia, w zakażeniach paznokci po 6 do 9 miesięcy od zakończenia leczenia. Jest to spowodowane wolniejszym usuwaniem itraconazolu ze skóry i paznokci niż z osocza krwi.

#### *Stosowanie u pacjentów z osłabioną motoryką przewodu pokarmowego*

W przypadku stosowania w leczeniu pacjentów z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi lub podawania produktu Itragen w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego konieczne jest uważne monitorowanie stanu pacjentów, a w miarę możliwości należy rozważyć monitorowanie stężeń terapeutycznych leku.

#### *Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)*

Dane dotyczące stosowania itraconazolu u dzieci są ograniczone, z tego powodu nie zaleca się jego stosowania, o ile potencjalne korzyści nie przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostępne dane dotyczące stosowania itraconazolu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie itraconazolu u tych pacjentów tylko po ustaleniu, że potencjalne korzyści przewyższają możliwe 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 4.4).

#### *Niewydolność wątroby*

Itraconazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. U niektórych pacjentów z marskością wątroby zaobserwowano mniejszą dostępność biologiczną po podaniu doustnym, choć nie było to statystycznie znaczące. Okres półtrwania itraconazolu nieznacznie, choć statystycznie znacząco, wzrastał. W razie konieczności należy modyfikować dawkowanie leku. Może być konieczne kontrolowanie stężenia itraconazolu w osoczu (patrz punkt 4.4).

#### *Niewydolność nerek*

Dostępne dane dotyczące stosowania itraconazolu podawanego doustnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek całkowite narażenie organizmu na itraconazol może być mniejsze. U tych pacjentów obserwowano znaczącą zmienność

międzyosobniczą w przypadku stosowania leku w postaci kapsułek (patrz punkt 5.2). Jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność i rozważyć możliwość modyfikacji dawki. Można rozważyć modyfikację dawki lub zamianę na inny lek przeciwwgrzybiczy na podstawie oceny skuteczności klinicznej.

#### *Zmniejszona kwasność soku żołądkowego*

Jeśli kwasność soku żołądkowego jest zmniejszona, zmniejsza się wchłanianie itrakonazolu. Informacje dotyczące pacjentów z achlorhydrią i pacjentów ze zmniejszonym wydzielaniem soku żołądkowego lub przyjmujących leki zobojętniające kwas (patrz punkt 4.4).

Zmniejszone wchłanianie u chorych na AIDS i u pacjentów z neutropenią może prowadzić do małego stężenia itrakonazolu we krwi i w rezultacie do braku jego skuteczności. W takich przypadkach może być wskazane kontrolowanie stężenia i w razie konieczności modyfikacja dawki.

#### Sposób podawania

Itragen w kapsułkach jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku. Kapsułki należy połykać w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z itrakonazolem następujących leków (patrz punkt 4.5):
  - leków metabolizowanych przez CYP3A4, które mogą wydłużać odstęp QT, np.: astemizol, beprydyl, cyzapryd, chinidyna, pimozyd, mizolastyna, dofetylid, lewacetylmefenadol (lewometadyl), sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko wystąpienia *torsade des pointes*
  - leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A-4, takich jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna
  - midazolam i triazolam podawanych doustnie
  - alkaloidów sporyszu, takich jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina)
  - eletryptan
  - nizoldypina.
- Itrakonazolu nie należy stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności komór serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF) lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zakażeń zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).
- Itrakonazolu nie należy stosować w okresie ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia) (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym stosując itrakonazol powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy ją kontynuować, aż do okresu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania itrakonazolu.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Stosowanie u pacjentów z osłabioną motoryką przewodu pokarmowego

W przypadku stosowania w leczeniu pacjentów z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi lub podawania produktu Itragen w kapsułkach w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego konieczne jest uważne monitorowanie stanu pacjentów, a w miarę możliwości należy rozważyć monitorowanie stężeń terapeutycznych leku.

### Nadwrażliwość krzyżowa

Brak jest informacji dotyczących nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy itrakonazolem a innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, jednakże należy zachować ostrożność przy przepisywaniu itrakonazolu pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

### 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 następnego wlewu dożylnego. 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 z jego stosowaniem. W doniesieniach spontanicznych niewydolność serca była stwierdzana częściej po podaniu dawki dobowej 400 mg niż po zastosowaniu innych, mniejszych dawek dobowych, co świadczy o tym, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca może zwiększać się wraz z dawką dobową itrakonazolu.

Nie stosować itrakonazolu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Podczas oceny korzyści i ryzyka u danego pacjenta należy uwzględnić takie indywidualne czynniki jak ciężkość choroby, dawkowanie leku oraz indywidualne czynniki ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Te czynniki ryzyka obejmują choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna i choroby zastawek serca, ciężkie choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc; niewydolność nerek oraz inne choroby przebiegające z obrzękami. Takiego pacjenta należy poinformować o objawach zastoinowej niewydolności serca oraz leczyć ostrożnie i obserwować, czy w czasie leczenia nie występują objawy zastoinowej niewydolności serca. Jeśli takie objawy wystąpią, należy przerwać stosowanie itrakonazolu.

Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które 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 kanałów wapniowych (patrz punkt 4.5), gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

### Wpływ na czynność wątroby

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonych zgonem. Większość z tych przypadków miało miejsce u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne hepatotoksyczne produkty lecznicze. 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. Pacjentów należy

poinformować, by niezwłocznie powiadomili lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. U pacjentów zgłaszających takie objawy należy natychmiast przerwać stosowanie itrakonazolu oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby.

#### Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu z kapsułek jest słabsze w przypadku zmniejszonej kwasności soku żołądkowego. Pacjenci przyjmujący leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) powinni stosować je co najmniej 2 godziny po podaniu produktu Itragen, kapsułki twarde. 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 produktu Itragen, kapsułki twarde z napojami gazowanymi o niskim pH.

#### Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu u dzieci i młodzieży są ograniczone. Z tego powodu nie należy stosować itrakonazolu w kapsułkach u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem przypadków, w których spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

#### Osoby w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie produktu Itragen w kapsułkach u tych pacjentów 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.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być uważnie monitorowani w czasie przyjmowania itrakonazolu. W przypadku podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia innymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A4 zaleca się uwzględnienie wydłużonego okresu półtrwania itrakonazolu w fazie eliminacji obserwowanego w badaniu klinicznym z zastosowaniem itrakonazolu w kapsułkach podawanego w pojedynczej dawce doustnej u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów ze zwiększoną lub nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych lub z czynną chorobą wątroby, albo u osób, u których po podaniu innych leków wystąpiły działania hepatotoksyczne, zdecydowanie odradza się stosowanie itrakonazolu w kapsułkach, o ile nie zachodzą poważne lub zagrażające życiu okoliczności, w których spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej nieprawidłowymi zmianami czynności wątroby albo u osób, u których po podaniu innych leków wystąpiły działania hepatotoksyczne (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek całkowite narażenie organizmu na itrakonazol może być mniejsze. U tych pacjentów obserwowano znaczącą zmienność międzyosobniczą w przypadku stosowania leku w postaci kapsułek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas podawania itrakonazolu w postaci doustnej w tej grupie pacjentów. U pacjentów z niewydolnością nerek biodostępność itrakonazolu po zastosowaniu doustnym może być

obniżona. Można rozważyć modyfikację dawkowania lub zamianę na inny lek przeciwgrzybiczy na podstawie oceny skuteczności klinicznej.

#### Utrata słuchu

U niektórych pacjentów leczonych itrakonazolem stwierdzano przemijającą lub stałą utratę słuchu. Kilka z tych doniesień dotyczyło jednoczesnego stosowania chinidyny, która jest przeciwwskazana (patrz punkty 4.3 i 4.5). Utrata słuchu zwykle ustępuje po zakończeniu leczenia, ale u części pacjentów może utrzymywać się.

#### Pacjenci z osłabioną odpornością

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. pacjenci z neutropenią, AIDS, po przeszczepach narządów) intensywnie leczonych chemioterapeutykami i antybiotykami, biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie może być zmniejszona. Dlatego u tych pacjentów należy kontrolować stężenie itrakonazolu w osoczu i w razie konieczności zwiększyć dawkę.

#### Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z powodu swoich właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) itrakonazol nie jest zalecany do rozpoczynania leczenia bezpośrednio zagrażających życiu grzybic układowych.

#### 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.

#### Neuropatia

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

#### Oporność krzyżowa

W przypadku kandydoz układowych wywołanych szczepami *Candida* podejrzanymi o oporność na flukonazol należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia w badaniach laboratoryjnych wrażliwość tych szczepów na itrakonazol.

#### Możliwość interakcji

Itrakonazol ma zdolność wywoływania klinicznie istotnych interakcji lekowych (patrz punkt 4.5).

Itrakonazolu nie należy stosować w okresie 2 tygodni od odstawienia leków indukujących aktywność cytochromu CYP3A4 (ryfampicyna, ryfabutylna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, *Hypericum Perforatum* (preparaty dziurawca)). Stosowanie itrakonazolu z którymś z wyżej wymienionych produktów leczniczych może prowadzić do zmniejszenia stężenia itrakonazolu w osoczu poniżej stężenia terapeutycznego, a co za tym idzie – do niepowodzenia leczenia.

#### Możliwość stosowania zamiennie

Nie zaleca się stosowania zamiennie produktu Itragen w kapsułkach i innych preparatów zawierających roztwór doustny itrakonazolu. Wynika to z większego narażenia organizmu na lek po podaniu tej samej dawki w postaci roztworu doustnego niż w postaci kapsułek.

Nie zaleca się długotrwałego stosowania (dłużej niż 6 kolejnych miesięcy lub łącznie dłużej niż 6 miesięcy), chyba że nie są dostępne terapie alternatywne.

#### Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

Produkt leczniczy Itragen zawiera sacharozę.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy, nie powinni stosować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### **1. Produkty lecznicze wpływające na wchłanianie itrakonazolu**

Produkty lecznicze zmniejszające kwaśność soku żołądkowego zaburzają wchłanianie itrakonazolu uwalnianego z kapsułek Itragen (patrz punkt 4.4).

#### **2. Produkty lecznicze wpływające na metabolizm itrakonazolu**

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Badania interakcji prowadzono z ryfampicyną, ryfabutyką i fenytoiną, które są silnymi induktorami CYP3A4. Dostępność biologiczna itrakonazolu i hydroksyittrakonazolu zmniejszyła się do tego stopnia, że ich skuteczność może być znacząco zmniejszona. Podawanie itrakonazolu razem z silnymi induktorami aktywności enzymu nie jest zalecane. Podobnego działania można się spodziewać podczas stosowania innych induktorów enzymatycznych, takich jak karbamazepina, *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), fenobarbital czy izoniazyd. Silne inhibitory tego enzymu takie jak: rytonawir, indynawir, klarytromycyna i erytromycyna mogą zwiększać dostępność biologiczną itrakonazolu.

#### **3. Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych produktów leczniczych.**

3.1 Itrakonazol może hamować metabolizm leków, które są metabolizowane przez grupę cytochromów 3A, co może prowadzić do nasilenia i (lub) przedłużenia efektów działania, w tym działań niepożądanych. Przy zastosowaniu leczenia skojarzonego należy sprawdzić odpowiednie informacje dołączone do leków odnośnie ich szlaków metabolizmu. Po zaprzestaniu leczenia stężenie itrakonazolu w surowicy krwi obniża się stopniowo w zależności od dawki i czasu leczenia (patrz punkt 5.2). Należy to wziąć pod uwagę rozważając hamujący wpływ itrakonazolu na jednocześnie zastosowane produkty lecznicze.

Poniżej podano przykłady interakcji

*Stosowanie następujących produktów leczniczych równocześnie z itrakonazolem jest przeciwwskazane:*

- Stosowanie astemizolu, beryprydu, cyzaprydu, dofetylidu, chinidyny, lewacetylmetyladolu (lewometadylu), mizolastyny, pimozydu, sertindolu i terfenadyny z itrakonazolem jest przeciwwskazane, gdyż przy jednoczesnym stosowaniu tych produktów leczniczych może dojść do zwiększenia ich stężenia w osoczu, co może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna
- Triazolam i podawany doustnie midazolam.
- Alkaloidy sporyszu, takie jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina)
  - Eletryptan
  - Nizoldypina.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów kanałów wapniowych z powodu zwiększonego ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Poza możliwymi interakcjami farmakokinetycznymi, obejmującymi enzymy cytochromu CYP3A4 uczestniczące w metabolizmie tych leków, antagoniści kanałów wapniowych mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z takim działaniem itrakonazolu.

*Następujące leki należy stosować z ostrożnością, wraz z monitorowaniem ich stężenia w surowicy, działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę tych leków, gdy podawane są jednocześnie z itrakonazolem:*

- Doustne leki przeciwzakrzepowe
- Inhibitory proteazy wirusa HIV, takie jak: indynawir, rytonawir, sakwinawir
- Niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak: busulfan, docetaksel, trimetrexat i alkaloidy barwinka
- Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, takie jak: pochodne dihydropirydyny i werapamil
- Niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, syrolimus (znany także jako rapamycyna), takrolimus
- Niektóre glikokortykosteroidy, takie jak: budezonid, deksametazon, flutykazon i metyloprednizolon
- Digoksyna (poprzez hamowanie glikoproteiny P)
- Inne: alfentanyl, alprazolam, brotyzolan, buspiron, karbamazepina, cilostazol, dizopiramid, ebastyna, fentanyl, halofantryna, dożylnie podawany midazolam, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna.

Jednoczesne podawanie itrakonazolu i loperamidu, substratów dla CYP3A4, CYP2C8 i P-glikoproteiny, spowodowało 3 do 4-krotny wzrost stężenia loperamidu w osoczu. Ponieważ wzrost ten nie był związany z mierzalnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, znaczenie kliniczne tej interakcji farmakokinetycznej jest nieznane.

3.2 Nie obserwowano interakcji itrakonazolu z zydowudyną (AZT) i fluwastatyną. Nie obserwowano indukującego wpływu itrakonazolu na metabolizm etynyloestradolu i noretysteronu. W badaniu farmakokinetycznym interakcji itrakonazolu (200 mg na dobę przez 16 dni) z podanym jednokrotnie (w dniu 15) doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 1 mg noretysteronu i 0,035 mg etynyloestradolu wykazano, że  $C_{max}$  tych składników nie było istotnie podwyższone; AUC zwiększyło się odpowiednio o około 37% i 25%. Oznacza to, że nie przewiduje się zmiany działania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradol i noretysteron stosowanych w skojarzeniu z itrakonazolem.

#### 4. Wpływ na wiązanie z białkami

W badaniach *in vitro* nie wykazano interakcji na poziomie wiązania z białkami osocza pomiędzy itrakonazolem a 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 przypadków zagrożenia życia, w których możliwa korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że itrakonazol wywiera szkodliwy wpływ 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, jak również liczne aberracje chromosomalne. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad a stosowaniem itrakonazolu nie został ustalony.

Dane epidemiologiczne dotyczące stosowania itrakonazolu w trakcie pierwszego trymestru ciąży, głównie u pacjentek stosujących go krótkotrwale z powodu grzybicy pochwy i sromu, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia deformacji u płodu w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą żadnych leków o działaniu teratogennym.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym stosujące itrakonazol powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Odpowiednie środki antykoncepcyjne należy stosować po zakończeniu stosowania itrakonazolu, aż do wystąpienia następnej miesiączki.

### Karmienie piersią

Itrakonazol przenika w bardzo małych ilościach do mleka kobiecego. Podczas karmienia piersią należy rozważyć oczekiwane korzyści ze stosowania itrakonazolu w stosunku do potencjalnego ryzyka. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości pacjentka nie powinna karmić piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu itrakonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia objawów niepożądanych takich jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia i utrata słuchu (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w związku z przyjmowaniem itrakonazolu w kapsułkach, które odnotowano w badaniach klinicznych i (lub) w spontanicznych zgłoszeniach, były bóle głowy, ból brzucha i nudności. Najcięższymi działaniami niepożądanymi były ciężkie reakcje alergiczne, niewydolność serca/zastoinowa niewydolność serca/obrzęk płuc, zapalenie trzustki, ostre objawy hepatotoksyczne (w tym pewne śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby) oraz ciężkie odczyny skórne. Częstość występowania oraz pozostałe zaobserwowane działania niepożądane podano w tabeli dotyczącej działań niepożądanych. Dodatkowe informacje o innych ciężkich działaniach niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych metodą otwartej próby i podwójnie ślepej próby z zastosowaniem itrakonazolu w kapsułkach u 8499 pacjentów leczonych z powodu grzybicy skóry lub grzybicy paznokci oraz ze zgłoszeń spontanicznych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów. W ramach każdego układu i narządu, działania niepożądane zostały przedstawione według częstości występowania, zgodnie z następującym schematem:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Działania niepożądane</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość*
Rzadko	reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	hipertriglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy
Rzadko	parestezje, hipostezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Rzadko	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie i przymglone widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	szumy uszne, przemijająca lub trwała utrata słuchu*
Zaburzenia serca	
Rzadko	zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból brzucha, nudności
Niezbyt często	wymioty, biegunka, zaparcia, niestrawność, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Rzadko	Ostre objawy hepatotoksyczne (w tym pewne śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby)* hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka
Niezbyt często	pokrzywka, świąd
Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na

	światło, łysienie, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Rzadko	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	obrzęk
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi

\* patrz punkt 4.4

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej wymieniono dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem itrakonazolu zgłoszone w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem itrakonazolu w syropie i w postaci zastrzyków dożylnych, z wyjątkiem „odczynu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia”, który jest właściwy dla postaci przeznaczonej do wstrzyknięć.

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** granulocytopenia, trombocytopenia

**Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcja anafilaktyczna

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** hiperglikemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia

**Zaburzenia psychiczne:** stan splątania

**Zaburzenia układu nerwowego:** neuropatia obwodowa\*, zawroty głowy, ospałość, drżenie

**Zaburzenia serca:** niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa serca, tachykardia

**Zaburzenia naczyń:** nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie (hipotensja)

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** obrzęk płuc, zaburzenia głosu (dysfonia), kaszel

**Zaburzenia żołądka i jelit:** zaburzenia żołądkowo-jelitowe

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niewydolność wątroby\*, zapalenie wątroby, żółtaczką

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** wysypka rumieniowa, nadmierna potliwość

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** ból mięśni, ból stawów

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zaburzenia czynności nerek, nietrzymanie moczu

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, dolegliwości bólowe, zmęczenie, dreszcze

**Badania diagnostyczne:** zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe zmiany w analizie moczu

\* Patrz punkt 4.4

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu w kapsułkach oceniano u 165 dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat uczestniczących w 14 badaniach klinicznych (czterech badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo; dziewięciu badaniach z otwartą próbą i jednym badaniu z fazą leczenia metodą otwartej próby i następującą po niej fazą leczenia metodą podwójnie ślepej próby). Pacjenci ci otrzymali przynajmniej jedną dawkę itrakonazolu w kapsułkach w leczeniu zakażeń grzybiczych i zebrano od nich dane dotyczące bezpieczeństwa terapii.

Na podstawie zgromadzonych danych o bezpieczeństwie pochodzących z tych badań klinicznych ustalono, że działaniami niepożądanymi często zgłaszanymi u dzieci i młodzieży były bóle głowy (3,0%), wymioty (3,0%), ból brzucha (2,4%), biegunka (2,4%), nieprawidłowa czynność wątroby (1,2%), niedociśnienie (1,2%), nudności (1,2%) i pokrzywka (1,2%). Ogólnie rzecz biorąc, charakter działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży był zbliżony do charakteru działań obserwowanych u dorosłych, ale częstość ich występowania jest większa u dzieci i młodzieży.

#### 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  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Obserwowane działania niepożądane po przedawkowaniu były zasadniczo zgodne z tymi przedstawionymi przy stosowaniu itrakonazolu (patrz punkt 4.8).

### Leczenie

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

Itrakonazol jest syntetycznym związkiem triazolowym o działaniu grzybobójczym na dermatofity, drożdżaki, *Aspergillus spp.* oraz inne grzyby chorobotwórcze.

### Mechanizm działania

Itrakonazol hamuje biosyntezę ergosterolu, najważniejszego sterolu błony komórkowej drożdżaków i grzybów, zazwyczaj w stężeniu pomiędzy  $\leq 0,025$  i  $0,8 \mu\text{g/ml}$ . Powoduje to zmiany przepuszczalności i składu lipidów i błony komórkowej.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Związek między farmakokinetyką i farmakodynamiką itrakonazolu, który jest podobny do innych triazoli, jest słabo poznany z powodu niedostatecznego poznania farmakokinetyki leków przeciwgrzybiczych.

### 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 zmniejszonego powinowactwa 14-alfademetylazy do itrakonazolu
- nadmierna ekspresja nośnika leku, powodująca zwiększony wypływ itrakonazolu z komórek grzyba (tj. prowadząca do zmniejszenia docelowego powinowactwa)
- oporność krzyżowa. Oporność krzyżowa wśród substancji azolowych obserwowano w obrębie rodzaju *Candida*, lecz oporność na jedną substancję 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  $\geq 1$  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  $MIC_{90} < 1$  mg itrakonazolu/l. Nie ma korelacji pomiędzy wrażliwością *in vitro* a skutecznością kliniczną.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.

<b>Gatunki, w których może wystąpić problemem oporności nabytej</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Gatunki o oporności naturalnej</b>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

<sup>1</sup> Te organizmy mogą występować u pacjentów, którzy powrócili z podróży poza Europę.

<sup>2</sup> Opisywano oporne na itrakonazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

<sup>3</sup> Naturalna pośrednia wrażliwość.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Maksymalne stężenie produktu leczniczego w postaci niezmienionej w osoczu osiągane jest w ciągu 2-5 godzin po podaniu dawki doustnej (kapsułki). Farmakokinetyka itrakonazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji itrakonazol kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu. Stężenie stanu stacjonarnego osiągane jest w ciągu 15 dni, przy czym wartość  $C_{max}$  wynosi 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml i 2,0 µg/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 itrakonazolu zasadniczo mieści się w przedziale od 16 do 28 godzin po podaniu pojedynczej dawki i wydłuża się do 34-42 godzin po podaniu dawek wielokrotnych. Po przerwaniu stosowania leku, w ciągu 7 do 14 dni stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się do wartości prawie niewykrywalnych, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. Średni całkowity klirens osoczowy itrakonazolu po podaniu dożylnym wynosi 278 ml/min. Podczas podawania wyższych dawek klirens itrakonazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątrobowego.

### Wchłanianie

Itrakonazol szybko się wchłania po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie itrakonazolu w osoczu jest osiągane w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu doustnym w kapsułkach. Obserwowana bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym itrakonazolu wynosi około 55%. Maksymalna dostępność biologiczna po podaniu doustnym występuje, jeśli itrakonazol przyjęty jest natychmiast po posiłku.

Wchłanianie itrakonazolu w kapsułkach jest zmniejszone u osób z obniżoną kwasowością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagonistów receptora  $H_2$ , inhibitory pompy protonowej) albo u osób z achlorhydrią (bezkwaśnością) stanowiącą następstwo pewnych stanów chorobowych (patrz punkty 4.4 i 4.5). U tych pacjentów obserwuje się zwiększone wchłanianie itrakonazolu po podaniu na czczo, jeśli itrakonazol w kapsułkach podawany jest z kwaśnym napojem (np. typu „cola” niedietetyczna). W przypadku, gdy itrakonazol w kapsułkach podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z niedietetyczną colą, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną (antagonistą receptora  $H_2$ ), wchłanianie itrakonazolu było porównywalne z obserwowanym po podaniu samego itrakonazolu w kapsułkach (patrz punkt 4.5).

### Dystrybucja

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, głównie z albuminą jako główny składnik wiążący (99,6% hydroksymetabolitu). Wykazuje on także powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu występuje w osoczu w postaci wolnej frakcji. 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 wychwyty itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znacznie niższe niż w osoczu, wykazano jednak skuteczność działania przeciwniektynnego w płynie mózgowo-rdzeniowym.

### Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do wielu metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie itrakonazolu. Głównym metabolitem jest hydroksyittrakonazol, wykazujący porównywalne do itrakonazolu działanie przeciwwgrzybicze *in vitro*. Stężenie osoczowe aktywnego metabolitu itrakonazolu, hydroksyittrakonazolu, jest około dwukrotnie wyższe 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. Wydalany przez nerki itrakonazol i jego aktywny metabolit hydroksyittrakonazol stanowią mniej niż 1% dawki dożylniej. Po doustnym podaniu dawki z substancją czynną znakowaną promieniotwórczo stwierdzono, że wydalanie leku z kałem w postaci niezmięnionej 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 zakończeniu trzymiesięcznej kuracji.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność wątroby*

Itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Badanie farmakokinetyki przeprowadzono u 6 zdrowych osób i 12 osób z marskością wątroby. Osobom tym podano pojedynczą dawkę 100 mg w kapsułkach. Statystycznie istotne zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  (47%) i dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania ( $37 \pm 17$  w porównaniu z  $16 \pm 5$  godzin) itrakonazolu obserwowano u osób z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Całkowite narażenie organizmu na itrakonazol, określone na podstawie AUC, było jednak zbliżone u pacjentów z marskością i u zdrowych osób. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Niewydolność nerek*

Itrakonazol jest metabolizowany w znacznym stopniu, a mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej i jako aktywny hydroksymetabolit. W związku z tym nie przewiduje się znaczącego wpływu zmniejszonej czynności nerek na farmakokinetykę. Jednakże dane odnoszące się do stosowania doustnego itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone. Należy zachować ostrożność, jeżeli produkt leczniczy jest podawany w tej populacji pacjentów.

Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg itrakonazolu (4 kapsułki po 50 mg) zostało przeprowadzone z udziałem 3 grup pacjentów z niewydolnością nerek (mocznica: n=7; hemodializa: n=7 i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa: n=5). U pacjentów z mocznicą ze średnią wartością klirensu kreatyniny wynoszącą  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , ogólny wpływ na organizm określony na podstawie AUC, był mały w porównaniu z prawidłowymi parametrami populacyjnymi. Badanie to nie wykazało żadnego znamionnego wpływu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej na farmakokinetykę itrakonazolu ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-8h}$ ). Profile zależności

stężenia w osoczu od czasu wykazały duże zróżnicowanie międzysobnicze we wszystkich trzech grupach.

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej, średnie końcowe okresy półtrwania itrakonazolu u pacjentów z lekkimi (określonymi w tym badaniu jako 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 porównywalne z tymi, które wykazano u zdrowych osób (zakres średnich 42-49 godzin w porównaniu z 48 godzinami, odpowiednio u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych osób). Całkowite narażenie organizmu na itrakonazol, określone na podstawie AUC, było mniejsze odpowiednio o około 30% i 40% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 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 hydroksyitrakonazolu (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 wahające się w przedziale od 1,5 do 12,5 mg/kg mc./dobę podawano raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylniej podawano w dawce 2,5 mg/kg mc. w jednorazowej infuzji dożylniej lub w dawce 2,5 mg/kg mc. w infuzji raz lub dwa razy na dobę. 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 szybkością eliminacji w końcowej fazie. Wydaje się, że pozorny klirens itrakonazolu i objętość dystrybucji są zależne od masy ciała.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności podostrej i przewlekłej wykazały działania niepożądane na nadnercza, wątrobę i jajniki samiec szczura. Metabolizm tłuszczów u szczurów był zaburzony. Wyniki badań nieklinicznych nie wskazały na możliwość rozwoju mutacji genetycznych. Działania toksyczne występowały przy klinicznie istotnych stężeniach w osoczu. Kliniczne znaczenie działań obserwowanych w badaniach na zwierzętach nie jest znane.

W badaniach nieklinicznych u samców szczura, częściej występował mięsak tkanki miękkiej pod koniec 2-letniego okresu leczenia. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie ma dowodów na bezpośredni wpływ na płodność w czasie leczenia itrakonazolem. Stwierdzono, że itrakonazol w dużych dawkach ma zależne od dawki działanie toksyczne u ciężarnych samic myszy i szczurów, ma też działanie embriotoksyczne i teratogenne. U szczurów teratogenność przejawia się poważnymi defektami kośćca, zaś u płodów myszy występuje przepuklina mózgowa i przerost języka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułki:  
Sacharoza ziarenka  
Hypromelozę  
Sorbitanu stearynian



Krzemionka koloidalna uwodniona

Kapsułka

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają: 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 140, 150, 200, 250, 280, 300, 500 oraz 1000 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Irlandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12330

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 sierpnia 2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2011 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2019