

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 o znanym działaniu: 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 i gardła.
- Grzybice skórne wywołane przez organizmy wrażliwe na itraconazol (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), np. grzybica stóp, grzybica goleni, grzybica skóry gładkiej, grzybica rąk.
- Łupież pstry.
- Grzybice paznokci spowodowane przez dermatofity i (lub) drożdżaki.
- Leczenie histoplazmozy.
- Itraconazol w postaci kapsułek jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach układowych, w przypadkach, gdy leczenie ogólnoustrojowymi lekami przeciwgrzybiczymi pierwszego rzutu jest nieodpowiednie lub nieskuteczne. Może to wynikać z choroby podstawowej, niewrażliwości patogenu lub toksyczności leku.
- Leczenie kryptokokozy (w tym kryptokokowego zapalenia opon mózgowych).
Leczenie pacjentów z osłabioną odpornością chorych na kryptokokozę i wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego.
- Leczenie aspergilozy i kandydozy.
- Leczenie podtrzymujące u pacjentów z AIDS (ang. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) w celu zapobiegania nawrotowi istniejącego zakażenia grzybiczego.

Itraconazol w postaci kapsułek jest także wskazany do stosowania w zapobieganiu zakażeniom grzybiczym podczas długotrwałej neutropenii, jeśli standardowe leczenie jest uznane za nieodpowiednie,

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy leczenia dla poszczególnych wskazań u dorosłych są następujące:

WSKAZANIA	DAWKA	CZAS LECZENIA	UWAGI
- Kandydoza pochwy i sromu	200 mg dwa razy na dobę ¹	1 dzień	
- Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni	
- Grzybica skóry gładkiej, grzybica goleni	100 mg raz na dobę lub 200 mg raz na dobę	15 dni lub 7 dni ¹	
- Grzybica stóp, grzybica rąk	100 mg raz na dobę	30 dni	
- Kandydoza jamy ustnej i gardła	100 mg raz na dobę	15 dni ²	U pacjentów z AIDS lub neutropenią, dawkę należy zwiększyć do 200 mg raz na dobę przez 15 dni, ze względu na zaburzenia wchłaniania występujące u tych grup pacjentów
- Grzybica paznokci (paznokci stóp z lub bez zajęcia paznokci dłoni)	200 mg raz na dobę	3 miesiące	

W przypadku zakażeń skóry, pochwy i sromu lub jamy ustnej i gardła, optymalne działania kliniczne i mykologiczne są osiągnięte po 1. do 4. tygodni od zakończenia leczenia, a w przypadku grzybicy paznokci, po 6. do 9. miesięcy od zakończenia leczenia, ponieważ eliminacja itraconazolu ze skóry, paznokci i błon śluzowych jest wolniejsza niż z osocza.

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

WSKAZANIA	DAWKA¹	ŚREDNI CZAS LECZENIA	UWAGI
Grzybica kropidlakowa	200 mg raz na dobę	2 do 5 miesięcy	Zwiększenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę, jeżeli zmiany chorobowe są inwazyjne lub rozsiane
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	
Kryptokokoza opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg dwa razy na dobę	2 miesiące do 6 miesięcy	Patrz punkt 4.4
Histoplazmoza	200 mg raz na dobę 200 mg dwa razy na dobę	8 miesięcy	
Leczenie podtrzymujące	200 mg raz na dobę		Patrz uwaga o zaburzeniach wchłaniania poniżej

u pacjentów z AIDS			
Leczenie profilaktyczne u pacjentów z neutropenią	200 mg raz na dobę		

¹ Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Zmniejszenia wchłaniania u pacjentów z AIDS oraz u pacjentów z neutropenią może powodować zmniejszone stężenia itrakonazolu we krwi i brak skuteczności. W takich przypadkach wskazane jest monitorowanie stężenia itrakonazolu we krwi, i jeśli to konieczne zwiększenie dawki itrakonazolu do 200 mg dwa razy na dobę.

Specjalna grupa pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego

Podczas stosowania produktu leczniczego w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych lub w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego, należy dokładnie kontrolować stan pacjenta, a, w miarę możliwości, rozważyć monitorowanie stężeń terapeutycznych leku.

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży są ograniczone. Nie zaleca się stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży, chyba, że stwierdzono, że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie itrakonazolu w postaci kapsułek u tych pacjentów tylko, jeśli stwierdzono, że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Ogólnie, 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.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dane na temat stosowania itrakonazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność, gdy lek ten jest podawany tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Dostępne dane na temat stosowania itrakonazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek narażenie organizmu na itrakonazol może być mniejsze. Jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność i rozważyć modyfikację dawki.

Sposób podawania

Itrakonazol jest przeznaczony do podawania doustnego i w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania musi być przyjmowany bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości popijając małą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Ipozumax, 100 mg, kapsułki twarde jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na itrakonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie wielu substratów cytochromu CYP3A4 z itrakonazolem w postaci kapsułek. Zwiększone stężenie w osoczu tych leków, spowodowane jednoczesnym ich podawaniem z itrakonazolem może nasilać lub wydłużać zarówno ich działanie lecznicze, jak 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. Przykłady wyszczególniono w punkcie 4.5.
- Itrakonazolu nie należy podawać pacjentom z objawami zaburzenia czynności komór, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (ang. *Congestive Heart Failure*, CHF) 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 na wątrobę

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko występowała ciężka hepatotoksyczność, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończonej 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.

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 okresu półtrwania 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 w postaci kapsułek, chyba że występuje ciężki lub zagrażający życiu stan, a spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub u których wystąpiło toksyczne działanie innych leków na wątrobę (patrz punkt 5.2).

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży są ograniczone. Nie zaleca się stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży, chyba że możliwe korzyści przeważają ryzyko.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w kapsułkach u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. U tych pacjentów itrakonazol można podawać tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Ogólnie, podczas wyboru dawki u pacjenta w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę zwiększoną częstość występowania zmniejszonej czynności wątroby, nerek oraz serca, jak również choroby współistniejące oraz leczenie innymi lekami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na itrakonazol może być mniejsza. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów i należy rozważyć konieczność dostosowania dawki.

Utrata słuchu

U pacjentów leczonych itrakonazolem notowano przemijające lub trwałe uszkodzenie słuchu. Kilku z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie chinidynę, co jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). 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 produkt leczniczy 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.

Wymienność

Nie zaleca się wymiennego stosowania itrakonazolu w kapsułkach i doustnego roztworu itrakonazolu. Ekspozycja na itrakonazol w postaci roztworu doustnego jest większa niż w przypadku kapsułek, nawet jeśli podawana dawka leku jest taka sama.

Możliwe interakcje

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, są niezalecane lub zalecane do stosowania z ostrożnością z itrakonazolem wymieniono w punkcie 4.5.

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 aktywność 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 stosowanego jednocześnie, w celu sprawdzenia sposobu jego metabolizmu oraz ewentualnej konieczności modyfikacji dawki.

Leki, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu

Leki zmniejszające kwasowość 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 (patrz punkt 4.4). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem w postaci kapsułek:

- Podczas jednoczesnego stosowania z lekami zmniejszającymi kwasowość 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 itrakonazolu w kapsułkach;
- 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 zmniejszyć skuteczność itrakonazolu, np.:

- Leki przeciwbakteryjne: izoniazyd, ryfabutyna (patrz także „*Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*”), ryfampicyna;
- Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina (patrz także „*Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*”), fenobarbital, fenytoina;
- Leki przeciwvirusowe: efawirenz, newirapina;
- Leki roślinne: *Hypericum perforatum* (dziurawiec zwyczajny).

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.

Leki, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu, np.

- Leki przeciwbakteryjne: cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna;
- Leki przeciwvirusowe: darunawir wzmocniony rytonawirem, fosamprenawir wzmocniony rytonawirem, indynawir (patrz także „*Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*”), rytonawir (patrz także „*Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*”) i telaprewir.

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.

Leki, 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* - arytmii 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 leków, których metabolizm jest zaburzany przez itrakonazol.

Leki, które wchodzi w interakcje z itrakonazolem, sklasyfikowano następująco:

- „Przeciwwskazane”: w żadnych okolicznościach nie stosować leku razem z itrakonazolem ani przez dwa tygodnie po zaprzestaniu podawania itrakonazolu;
- „Nie zalecane”: unikać stosowania leku zarówno w trakcie, jak i przez dwa 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 działań niepożądanych leku stosowanego w skojarzeniu oraz w razie konieczności zmniejszenie dawki lub przerwanie jego podawania;
- „Stosować 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 produktów leczniczych, których stężenia w osoczu mogą zwiększać się pod wpływem itrakonazolu, uszeregowane według grup leków, z zaleceniem dotyczącym skojarzonego stosowania z itrakonazolem.

Grupa leków	Przeciwwskazane	Niezalecane	Stosować z ostrożnością
Alfa-adrenolityki		tamulozyna	
Leki przeciwbólowe	lewacetylmadol (lewometadyl), metadon	fentanyl	alfentanyl, buprenorfina iv. i podjęzykowo, oksykodon, sufentanyl
Leki przeciwarytmiczne	dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, chinidyna		digoksyna
Leki przeciwbakteryjne	telitromycyna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby	ryfabutyna ^a	telitromycyna
Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne	dabigatran, tikagrelor	apiksaban, rywaroksaban	kumaryny, cylostazol
Leki przeciwpadaczkowe		karbamazepina ^a	
Leki przeciwcukrzycowe			repaglinid, saksagliptyna
Leki przeciwwrobacze i przeciwpiętosiakowe	halofantryna		prazykwantel
Leki przeciwhistaminowe	astemizol, mizolastyna, terfenadyna	ebastyna	bilastyna

Leki przeciwmigrenowe	alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina, metyloergometryna (metyloergonowina)	eletryptan	
Leki przeciwnowotworowe	irynotekan	aktytynib, dabrafenib, dasatynib, ibrutynib, lapatynib, nilotynib, sunitynib, trabektedyna	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotynib, gefitynib, imatynib, iksabepilon, lapatynib, ponatynib, trymetreksat, alkaloidy barwinka
Leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i nasenne	lurazydon, midazolam podawany doustnie, pimozyd, kwetiapina, sertyndol, triazolam		alprazolam, arypiprazol, brotyzalam, buspiron, haloperydol, midazolam iv., perospiron, ramelteon, rysperydon
Leki przeciwwirusowe		symeprewir	marawirok, indynawir ^b , rytonawir ^b , sakwinawir
Beta-adrenolityki			nadolol
Antagoniści wapnia	beprydyl, felodypina, lerkaniidypina, nizoldypina		inne dihydropirydyny, w tym werapamil
Leki działające na układ krążenia, różne	aliskiren, iwabradyna, ranolazyna	syldenafil w leczeniu nadciśnienia płucnego	bozentan, riocyguat
Diuretyki	eplerenon		
Leki żołądkowo-jelitowe	cyzapryd, domperydon		aprepitant

Leki immunosupresyjne		cyklezomid, ewerolimus, temsyrolimus	budezomid, cyklosporyna, deksametazon, flutykazon, metyloprednizolon, syrolimus (czyli rapamycyna), takrolimus
Leki zmniejszające stężenie lipidów	atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna		
Leki działające na układ oddechowy		salmeterol	
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> , SSRI), trójpierścieniowe i inne odpowiednie leki przeciwdepresyjne			reboksetyna
Leki urologiczne	daryfenacyna, fezoterodyna - u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, solifenacyna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby		fezoterodyna, imidafenacyna, oksybutynina, syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji, solifenacyna, tadalafil, tolterodyna
Inne leki	kolchicyna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby	kolchicyna, koniwapta	alitretynoina (postać doustna), cynakalcet, mozawaptan, tolwaptan

^a Patrz również: Leki, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu

^b Patrz również: Leki, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu

Leki, których stężenie w osoczu może zmniejszać itrakonazol

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, meloksykadem, 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 jego dawki w razie konieczności.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko o osób dorosłych.

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 maszyn 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po podaniu itrakonazolu w postaci kapsułek, zidentyfikowane podczas badań klinicznych i (lub) zgłoszeń spontanicznych były to ból głowy, ból brzucha oraz nudności. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były ciężkie reakcje alergiczne, niewydolność serca i (lub) zastoinowa niewydolność serca i (lub) obrzęk płuc, zapalenie trzustki, ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem) i ciężkie reakcje skórne. Częstość występowania oraz inne zaobserwowane działania niepożądane – patrz tabelaryczne zestawienie poniżej. Dodatkowe informacje dotyczące innych ciężkich działań niepożądanych – patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podane w tabeli poniżej odnoszą się do otwartych badań klinicznych i badań z podwójnie ślepą próbą, w których stosowano itrakonazol w postaci kapsułek u 8499 pacjentów leczonych z powodu grzybicy skóry lub grzybicy paznokci. W tabeli podano także działania niepożądane zgłaszane spontanicznie.

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	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Rzadko</i>	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość*
<i>Rzadko</i>	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, objawy choroby posurowiczej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Rzadko</i>	Hipertriglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Często</i>	Ból głowy
<i>Rzadko</i>	Niedoczulica, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie i zamazane widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Rzadko</i>	Szumy uszne, przemijająca lub całkowita utrata słuchu*
Zaburzenia serca	
<i>Rzadko</i>	Zastoinowa niewydolność serca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Rzadko</i>	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	Ból brzucha, nudności
<i>Niezbyt często</i>	Wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, wzdęcia
<i>Rzadko</i>	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia czynności wątroby
<i>Rzadko</i>	Ciężka hepatotoksyczność (w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem)*, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często</i>	Świąd, wysypka, pokrzywka

<i>Rzadko</i>	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN), zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i> , AGEP), rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Rzadko</i>	Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia miesiączkowania
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Rzadko</i>	Obrzęk
Badania laboratoryjne	
<i>Rzadko</i>	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej

*patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej podana lista działań niepożądanych związanych z itrakonazolem obejmuje przypadki zgłoszone podczas badań klinicznych itrakonazolu w postaci roztworu doustnego i itrakonazolu podawanego dożylnie, poza działaniem „Zakażenie w miejscu podania leku”, które jest swoiste dla drogi podania w iniekcji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: granulocytopenia, małopłytkowość;

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja rzekomoanafilaktyczna;

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

Zaburzenia psychiczne: dezorientacja;

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4.), zawroty głowy, senność, drżenie;

Zaburzenia serca: niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa, tachykardia;

Zaburzenia naczyńiowe: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: obrzęk płuc, bezgłos, kaszel;

Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4.), zapalenie wątroby, żółtaczka;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka rumieniowa, nadmierne pocenie się;

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, uczucie zmęczenia, dreszcze;

Badania laboratoryjne: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenia Gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek oceniono u 165 pacjentów w wieku 1 do 17 lat, biorących udział w 14 badaniach klinicznych (4 badania z kontrolą placebo i z podwójnie ślełą 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 itraconazolu w postaci kapsułek 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.

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 181 C, 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 przedmiotowe i podmiotowe

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

Leczenie

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

Usunięcie itraconazolu 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

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Związek między farmakokinetyką i farmakodynamiką itraconazolu, a także ogólnie – triazoli, jest słabo poznany i złożony 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 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 $\leq 0,125$ $\mu\text{g/mL}$, wrażliwe zależne od dawki 0,25-0,5 $\mu\text{g/mL}$ i odporne ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$. Nie ustalono jeszcze punktów granicznych dla grzybów nitkowatych.

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 $\text{MIC}_{90} < 1$ 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>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</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

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu doustnym.

Farmakokinetyka itrakonazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty zwykle w ciągu około 15 dni, z wartościami C_{max} wynoszącymi 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 zwiększa 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 dużych dawek klirens itrakonazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątrobowego.

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.

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). W przypadku, gdy itrakonazol podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z napojem typu „cola” niedietetyczna, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora H₂, wchłanianie itrakonazolu było porównywalne z wchłanianiem itrakonazolu po podaniu samego itrakonazolu. (patrz punkt 4.5).

Ekspozycja na itrakonazol w postaci kapsułki jest mniejsza niż ekspozycja na itrakonazol w postaci roztworu doustnego po podaniu takiej samej dawki (patrz punkt 4.4).

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, a wychwyty itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie

przez skórę, jest do 4-krotnie większy niż przez osocze. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są mniejsze, ale wykazano skuteczność itrakonazolu w przypadku zakażeń płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Itrakonazol jest intensywnie 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 przeciwgrzybicze *in vitro*. Stężenie tego metabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itrakonazolu.

Eliminacja

Itrakonazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów: z moczem (35%) i z kałem (54%) w ciągu tygodnia po podaniu roztworu doustnego. Wydalanie itrakonazolu i jego czynnego metabolitu - hydroksyittrakonazolu przez nerki stanowi 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.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby:

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki 100 mg itrakonazolu (jedna kapsułka 100 mg) przeprowadzono u 6 zdrowych osób i 12 osób z marskością wątroby. 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. Jednakże całkowite narażenie na działanie itrakonazolu, obliczone na podstawie wartości AUC, było podobne u pacjentów z marskością wątroby i u osób zdrowych. Brak danych na temat długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby. (Patrz punkty 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Niewydolność nerek:

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg itrakonazolu (4 kapsułki 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 $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, 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 h}). Profile zależności stężenia w osoczu od czasu wykazały duże zróżnicowanie międzypersoniczne 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 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 „Dawkowanie i sposób podawania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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./dobę, podawano raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylny w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w jednorazowej infuzji dożylny 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

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 jednojądrowy 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 spójnej dużych kości i zwiększoną łamliwość kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kulki cukrowe (skrobia kukurydziana i sacharoza)

Poloksamer 188

Hypromeloza 6 cP

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Indygotyna (E 132)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 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, 6, 7, 14, 15 16, 18, 28, 30, 32, 60 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości 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

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

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

06.10.2023 r.