

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itraconazole - Premier Research, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolium*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza (192 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki żelatynowe twarde (wielkość 0), wypełnione białymi lub prawie białymi peletkami. Wieczko kapsułki: białe, nieprzezroczyste. Korpus kapsułki: biały, nieprzezroczysty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grzybice powierzchniowe

Itraconazole - Premier Research jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych, jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niewłaściwe:

- grzybice skóry gładkiej (np. grzybica tułowia, grzybica podudzi, grzybica stóp i grzybica dłoni);
- łupież pstry (*Pityriasis versicolor*).

Grzybice układowe

Itraconazole - Premier Research jest wskazany w leczeniu grzybic układowych, takich jak kandydoza, aspergiloza i histoplazmoza.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Grzybice powierzchniowe (skóry, błony śluzowej)		
Wskazanie	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Grzybica tułowia, grzybica podudzi	1 kapsułka raz na dobę (co odpowiada 100 mg itraconazolu)	2 tygodnie
Grzybica dłoni i stóp (<i>tinea manus, tinea pedis</i>)	1 kapsułka raz na dobę (co odpowiada 100 mg itraconazolu)	4 tygodnie
Łupież pstry (<i>Pityriasis versicolor</i>)	2 kapsułki raz na dobę (co odpowiada 200 mg itraconazolu)	7 dni
U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością, np. z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządu, biodostępność itraconazolu może być zmniejszona. Wskazane może być podwojenie dawki.		

Itrakonazol pozostaje w skórze znacznie dłużej niż we krwi. Dlatego w przypadku grzybicy skóry optymalny wynik leczenia uzyskuje się po upływie 2 do 4 tygodni po odstawieniu produktu Itraconazole - Premier Research.

Grzybice układowe			
Wskazanie	Dawkowanie	Czas trwania leczenia¹⁾	Uwagi
Aspergiloza	2 kapsułki raz na dobę (co odpowiada 200 mg itraconazolu)	2-5 miesięcy	W chorobie inwazyjnej lub rozsianej dawkę należy zwiększyć do 2 kapsułek dwa razy na dobę (rano i wieczorem) (co odpowiada 400 mg itraconazolu)
Kandydoza	1-2 kapsułki raz na dobę (co odpowiada 100- 200 mg itraconazolu)	3 tygodnie-7 miesięcy	W chorobie inwazyjnej lub rozsianej dawkę należy zwiększyć do 2 kapsułek dwa razy na dobę (rano i wieczorem) (co odpowiada 400 mg itraconazolu)
Histoplazmoza	2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę (rano i wieczorem) (co odpowiada 200-400 mg itraconazolu)	8 miesięcy	

¹⁾ Czas trwania leczenia należy dostosować w zależności od skuteczności klinicznej.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych z badań klinicznych, dotyczących stosowania itraconazolu u dzieci i młodzieży, stosowanie u dzieci nie jest zalecane, chyba że przewidywana korzyść przeważa ryzyko (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym: nie są dostępne dane dotyczące skuteczności itraconazolu u dzieci z neutropenią. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa ogranicza się do stosowania dawki 5 mg/kg mc./dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania itraconazolu u pacjentów w podeszłym wieku, jego podawanie pacjentom tej grupy nie jest zalecane, chyba że przewidywana korzyść przeważa ryzyko (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Biodostępność itraconazolu po podaniu doustnym może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy rozważyć możliwość modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. U pacjentów z marskością wątroby końcowy okres półtrwania itraconazolu jest nieznacznie wydłużony, a biodostępność nieco zmniejszona. Należy rozważyć możliwość modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

W celu uzyskania pełnego wchłaniania itraconazolu, kapsułki należy połykać bez żucia, popijając niewielką ilością płynu, bezpośrednio po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- ♦ Itraconazole - Premier Research jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- ♦ Jednoczesne podawanie niektórych substratów izoenzymu CYP3A4 i produktu Itraconazole - Premier Research jest przeciwwskazane. Ich zwiększone stężenie w osoczu spowodowane przez jednoczesne zastosowanie itraconazolu może w takim stopniu nasilić lub wydłużyć zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane, że mogą wystąpić potencjalnie ciężkie zaburzenia. Przykładowo, zwiększone stężenie w osoczu niektórych z tych substancji czynnych może spowodować wydłużenie odstępu QT i tachyarytmie komorowe, włącznie z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca typu *torsade de pointes*. Szczególne przykłady znajdują się w punkcie 4.5.
- ♦ Produktu Itraconazole - Premier Research nie należy stosować u pacjentów z objawami zaburzeń komorowych, takimi jak zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).
- ♦ Nie należy stosować produktu Itraconazole - Premier Research w czasie ciąży, z wyjątkiem stanów zagrożenia życia (patrz punkt 4.6).
- ♦ Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym przyjmująca itraconazol, powinna stosować antykoncepcję. Skuteczne metody zapobiegania ciąży należy stosować aż do pierwszej miesiączki po zakończeniu leczenia itraconazolem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Nie ma danych dotyczących nadwrażliwości krzyżowej między itraconazolem a innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Należy zachować ostrożność przepisując itraconazol w kapsułkach pacjentom z nadwrażliwością na inne leki z grupy azoli.

Wpływ na serce

Badania u zdrowych ochotników wykazały, że dożylnie podanie itraconazolu powoduje przemijające, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, ustępujące przed następną infuzją. Znaczenie kliniczne tej obserwacji dla postaci doustnych produktu nie jest znane.

Wykazano, że itraconazol wykazuje działanie inotropowe ujemne. Opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca w związku ze stosowaniem itraconazolu. W spontanicznych raportach częściej zgłaszano niewydolność serca po zastosowaniu całkowitej dawki dobowej 400 mg niż podczas stosowania mniejszych dawek, co świadczy o tym, że ryzyko niewydolności serca może zwiększać się wraz ze zwiększeniem całkowitej dobowej dawki itraconazolu.

Itraconazolu nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, chyba że potencjalna korzyść wyraźnie przewyższa ryzyko. W analizie stosunku korzyści do ryzyka należy uwzględniać takie czynniki, jak ciężkość zakażenia, schemat dawkowania (np. całkowitą dawkę dobową) oraz indywidualne czynniki ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Do takich czynników ryzyka należą kardiomiopatie, takie jak choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba zastawek serca, ciężka choroba płuc (np. przewlekła, obstrukcyjna choroba płuc), niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których mogą występować obrzęki. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zastoinowej niewydolności serca. Leczenie należy prowadzić ostrożnie i kontrolować, czy w czasie jego trwania nie wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie itraconazolu.

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowym ujemnym działaniem itraconazolu. Ponadto itraconazol może hamować metabolizm antagonistów wapnia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itraconazolu z antagonistami wapnia (patrz punkt 4.5) ze względu na zwiększone ryzyko zastoinowej niewydolności serca.

Wpływ na wątrobę

Bardzo rzadko podczas stosowania itraconazolu występowało ciężkie działanie toksyczne na wątrobę, w tym kilka przypadków ostrej niewydolności wątroby, zakończonej zgonem. W większości przypadków takie działanie wystąpiło u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby,

leczonych ze wskazań układowych, z innymi poważnymi problemami zdrowotnymi i (lub) stosujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. U niektórych z tych pacjentów nie stwierdzano czynników ryzyka choroby wątroby. Niektóre przypadki występowały w pierwszym miesiącu leczenia, a nawet w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itraconazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na zapalenie wątroby, takich jak brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemne zabarwienie moczu.

Jeśli pacjent zgłasza takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Itraconazole - Premier Research i przeprowadzić badania czynności wątroby.

Liczba danych dotyczących stosowania itraconazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczona. Należy zachować ostrożność i uważnie kontrolować stan tych pacjentów podczas leczenia itraconazolem. W trakcie badania klinicznego z zastosowaniem pojedynczej dawki doustnej u pacjentów z marskością wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania itraconazolu. Zaleca się, aby wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu stosowania itraconazolu razem z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4.

Zdecydowanie odradza się stosowania itraconazolu u pacjentów ze zwiększoną bądź nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych lub z czynną chorobą wątroby albo u pacjentów, u których inne produkty lecznicze działały toksycznie na wątrobę, chyba że pacjent jest w ciężkim lub zagrażającym życiu stanie, w którym spodziewana korzyść z leczenia przeważa ryzyko uszkodzenia wątroby. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, jeśli u pacjenta występowały wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub objawy toksycznego działania innych leków na wątrobę (patrz punkt 5.2).

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wchłanianie itraconazolu z kapsułek jest słabsze, jeśli kwasność soku żołądkowego jest zmniejszona. U pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego wynikającą z choroby (np. pacjenci z achlorhydrią) lub ze stosowania leków (np. pacjenci przyjmujący leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego), zaleca się przyjmowanie kapsułki z itraconazolem razem z kwaśnym napojem (typu „cola” niedietetyczna). Należy kontrolować działanie przeciwgrzybicze u tych pacjentów i w razie konieczności zwiększyć dawkę itraconazolu (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych z zastosowaniem itraconazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży są ograniczone. Nie zaleca się stosowania tych kapsułek u dzieci i młodzieży, chyba że spodziewana korzyść z leczenia przewyższa ryzyko.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dane z badań klinicznych z zastosowaniem itraconazolu w postaci kapsułek u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Zaleca się stosowanie itraconazolu w tej postaci u tych pacjentów tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko. Zasadniczo zaleca się, aby przy wyborze dawki uwzględnić występujące częściej u pacjentów w podeszłym wieku zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca, a także współistniejące choroby lub stosowanie innych produktów leczniczych.

Zaburzenia czynności nerek

Liczba dostępnych danych dotyczących doustnego stosowania itraconazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jest ograniczona. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek całkowity wpływ itraconazolu na organizm może być mniejszy. Produkt leczniczy należy stosować u tych pacjentów ostrożnie i rozważyć modyfikację jego dawki.

Utrata słuchu

U pacjentów leczonych itraconazolem notowano przemijającą lub trwałą utratę słuchu. W niektórych przypadkach pacjenci otrzymywali jednocześnie chinidynę, której stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Utrata słuchu zazwyczaj ustępuje po przerwaniu leczenia, ale u niektórych pacjentów może się utrzymać.

Pacjenci z osłabioną odpornością

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. z neutropenią, z AIDS lub po przeszczepieniu narządu) biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie w kapsułkach może być zmniejszona.

Pacjenci z ostrymi, zagrażającymi życiu grzybicami układowymi

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2) nie zaleca się stosowania itrakonazolu w leczeniu początkowym ostrej, zagrażającej życiu układowej grzybicy.

Pacjenci z AIDS

U pacjentów z zespołem nabytego upośledzenia odporności, leczonych z powodu grzybicy układowej, takiej jak sporotrychoza, blastomikoza, histoplazmoza lub kryptokokoza (z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub bez) oraz z ryzykiem nawrotu, lekarz powinien ocenić, czy konieczne jest zastosowanie leczenia podtrzymującego.

Neuropatia

W razie wystąpienia neuropatii, którą można wiązać ze stosowaniem itrakonazolu, leczenie należy przerwać.

Oporność krzyżowa

Jeśli przypuszczalnymi patogenami układowej kandydozy są szczepy *Candida* odporne na flukonazol, nie można założyć, że są one wrażliwe na itrakonazol. Przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem należy zbadać wrażliwość tych szczepów.

Możliwość zamiany

Nie zaleca się zamiennego stosowania itrakonazolu w kapsułkach i w postaci roztworu doustnego. Całkowity wpływ na organizm tej samej dawki itrakonazolu podanej w roztworze doustnym jest większy niż podanej w postaci kapsułek.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych z itrakonazolem może spowodować zmianę skuteczności itrakonazolu i (lub) tych produktów, działania zagrażające życiu i (lub) nagły zgon. Wykaz substancji czynnych, których stosowanie razem z itrakonazolem jest przeciwwskazane, niezalecane lub zalecane do stosowania z ostrożnością, znajduje się w punkcie 4.5.

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Itrakonazol jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Inne substancje również metabolizowane przez ten izoenzym lub modyfikujące jego aktywność mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Podobnie, itrakonazol może zmieniać farmakokinetykę innych substancji, które dzielą z nim szlak metaboliczny. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 oraz P-glikoproteiny. W razie skojarzonego leczenia należy zapoznać się z zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacją o metabolizmie i ewentualnej konieczności modyfikacji dawkowania.

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie itrakonazolu w osoczu

Produkty lecznicze, które zmniejszają kwaśność soku żołądkowego (np. leki zobojętniające, tj. wodorotlenek glinu lub leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, tj. antagoniści receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej), osłabiają wchłanianie itrakonazolu z kapsułek. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych i itrakonazolem w kapsułkach.

Zaleca się, aby podczas podawać itrakonazol z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna), jeśli jednocześnie stosowane są leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego.

Zaleca się, aby leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) przyjmować co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem lub 2 godziny po przyjęciu itrakonazolu w kapsułkach.

Podczas jednoczesnego stosowania należy kontrolować działanie przeciwgrzybicze i w razie konieczności zwiększać dawkę itrakonazolu.

Jednoczesne stosowanie itrakonazolu z silnymi induktorami CYP3A4 może zmniejszyć biodostępność itrakonazolu i hydroksyitrakonazolu w stopniu znacznie osłabiającym skuteczność.

Przykłady:

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

Z tego względu nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 z itrakonazolem. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych przez 2 tygodnie przed oraz w trakcie leczenia itrakonazolem, chyba że korzyść z ich stosowania przeważa nad ryzykiem zmniejszenia skuteczności itrakonazolu.

Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się kontrolowanie działania przeciwgrzybiczego i w razie konieczności – zwiększenie dawki itrakonazolu.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie itrakonazolu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększyć biodostępność itrakonazolu.

Przykłady:

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

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z itrakonazolem w kapsułkach. Jeśli pacjent musi przyjmować itrakonazol razem z silnymi inhibitorami CYP3A4, należy ściśle kontrolować, czy nie występują u niego przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilonego lub przedłużonego działania farmakologicznego itrakonazolu. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę itrakonazolu. Jeśli jest to wskazane, zaleca się oznaczanie stężenia itrakonazolu w osoczu.

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

Itrakonazol i jego główny metabolit, hydroksyitrakonazol, mogą hamować metabolizm substancji czynnych z udziałem izoenzymu CYP3A4 oraz transport substancji czynnych przez P-glikoproteinę. W wyniku tego jednoczesne stosowanie z itrakonazolem może być przyczyną zwiększenia w osoczu stężenia tych substancji czynnych i (lub) ich metabolitów, a to z kolei może nasilić lub przedłużyć ich działanie terapeutyczne, ale również działania niepożądane. Przeciwwskazane może być jednoczesne stosowanie itrakonazolu i substancji czynnych, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez CYP3A4, gdyż takie połączenie może prowadzić do tachyarytmii komorowych, w tym do potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Po zaprzestaniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się w ciągu 7 do 14 dni do prawie niewykrywalnych wartości, zależnie od zastosowanej dawki i czasu trwania leczenia. U pacjentów z marskością wątroby lub otrzymujących inhibitory CYP3A4 zmniejszenie to może następować wolniej. Jest to szczególnie ważne na początku stosowania leków, których metabolizm zaburza itrakonazol.

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

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

Niżej przedstawiono przykłady substancji czynnych (grupy leków), których stężenie w osoczu może być zwiększone przez itrakonazol oraz wskazówki dotyczące jednoczesnego stosowania z itrakonazolem.

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

Grupa leków	Przeciwwskazane	Niezalecane	Stosowanie z ostrożnością
Leki przeciwnowotworowe	irinotekan	dasatynib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotynib, ikxabepilon, lapatynib, trymetreksat, alkaloidy barwinka
Leki przeciwpyszotyczne, przeciwlękowe i nasenne	lurazydon, midazolam podawany doustnie, pimozyd, sertyndol, triazolam		alprazolam, arypiprazol, brotyzalam, buspiron, haloperydol, midazolam i.v., perospiron, kwetiapina, ramelteon, rysperydon
Leki przeciwwirusowe			marawirok, indynawirb, rytonawirb, sakwinawir
Beta-adrenolityki			nadolol
Antagoniści wapnia	beprydyl, felodypina, lerkanidypina, nizoldypina		inne dihydropirydyny, w tym werapamil
Leki działające na układ krążenia, różne	iwabradyna, ranolazyna	aliskiren	
Diuretyki	eplerenon		
Leki żołądkowo-jelitowe	cyzapryd		aprepitant, domperidon
Leki immunosupresyjne		ewerolimus	budezonid, cyklezonid, cyklosporyna, deksametazon, flutykazon, metylprednizolon, syrolimus (czyli rapamycyna), takrolimus, temsyrolimus
Leki zmniejszające stężenie lipidów	lowastatyna, symwastatyna		atorwastatyna
Leki działające na układ oddechowy		salmeterol	
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe i inne odpowiednie leki przeciwdepresyjne			reboksetyna

Grupa leków	Przeciwwskazane	Niezalecane	Stosowanie z ostrożnością
Leki urologiczne		wardenafil	fezoterodyna, imidafenacyna, syldenafil, solifenacyna, tadalafil, tolterodyna
Inne leki	kolchicyna u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby	kolchicyna	alitretynoina (postać doustna), cynakalcet, mozawaptan, tolwaptan
^a Patrz także “Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie itrakonazolu w osoczu” ^b Patrz także “Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie itrakonazolu w osoczu”			

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

Itrakonazol może zmniejszyć stężenie w osoczu jednocześnie stosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego – meloksykamu. Zaleca się ostrożne stosowanie meloksykamu w skojarzeniu z itrakonazolem oraz monitorowania działania tych leków i działań niepożądanych. Gdy meloksykam podawany jest razem z itrakonazolem, zaleca się zmodyfikowanie w razie konieczności jego dawki.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie stosować produktu Itraconazole - Premier Research w czasie ciąży, z wyjątkiem stanów zagrożenia życia, gdy możliwe korzyści dla matki przewyższają ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ itrakonazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania itrakonazolu w czasie ciąży. W okresie po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki wad wrodzonych, m.in. układu szkieletowego, dróg moczowo-płciowych, układu sercowo-naczyniowego i oka, a także nieprawidłowości chromosomalnych i wad mnogich. Nie ustalono jednak związku przyczynowego ze stosowaniem itrakonazolu.

Dane epidemiologiczne dotyczące stosowania itrakonazolu podczas pierwszych trzech miesięcy ciąży (głównie u pacjentek leczonych krótkotrwale z powodu kandydozy pochwy i sromu) nie wykazały zwiększenia ryzyka wad wrodzonych w porównaniu z grupą kontrolną, która nie otrzymywała żadnego leku o znanych właściwościach teratogennych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym leczone itrakonazolem powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży. Skuteczną antykoncepcję należy stosować aż do czasu wystąpienia następnej miesiączki po zakończeniu leczenia itrakonazolem.

Karmienie piersią

Bardzo niewielkie ilości itrakonazolu przenikają do mleka kobiecego. Dlatego należy starannie rozważyć stosunek oczekiwanych korzyści z leczenia itrakonazolem do ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Jeśli są wątpliwości, pacjentka nie powinna karmić piersią.

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych nie dowodzą pierwotnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia u niektórych pacjentów działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia i utrata słuchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi itrakonazolu w kapsułkach, notowanymi podczas badań klinicznych i (lub) zgłaszanymi w spontanicznych raportach, były: ból głowy, ból brzucha i nudności. Najcięższymi działaniami niepożądanymi były: ciężkie reakcje alergiczne, niewydolność serca (zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc), zapalenie trzustki, ciężka hepatotoksyczność (w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem) i ciężkie reakcje skórne. Częstość działań niepożądanych oraz inne obserwowane działania niepożądane przedstawiono w podpunkcie „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych”. Dodatkowe informacje o innych ciężkich działaniach niepożądanych znajdują się w punkcie 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych otwartych oraz z podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem itrakonazolu w kapsułkach, z udziałem 8499 leczonych itrakonazolem pacjentów z grzybicami skóry lub grzybicą paznokci, a także ze spontanicznych zgłoszeń.

Poniższa tabela przedstawia polekowe działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów. W każdej grupie działania te wymieniono zgodnie z częstością, według następującej konwencji:

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 ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość*	Zespół choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipertriglicerydemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Niedoczulica, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia (w tym podwójne

			widzenie i niewyraźne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika			Przemijająca lub trwała utrata słuchu*, szумы uszne
Zaburzenia serca			Zastoinowa niewydolność serca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności	Wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, wzdęcia	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowa czynność wątroby	Ciężka hepatotoksyczność (w tym przypadki zakończonej zgonem ostrej niewydolności wątroby)*, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, wysypka, świąd	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, uogólniona ostra osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia miesiączkowania	Zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk
Badania diagnostyczne			Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

* patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Niżej wymieniono działania niepożądane itrakonazolu notowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem itrakonazolu podawanego w roztworze doustnym oraz dożylnie (z wyjątkiem zapalenia w miejscu wstrzyknięcia, które jest specyficzne dla drogi podania we wstrzyknięciach).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa*, zawroty głowy, senność, drżenie
Zaburzenia serca	Niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc, 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, nadmierne pocenie się
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, ból, zmęczenie, dreszcze
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenie mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu w roztworze doustnym oceniano u 250 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 14 lat, uczestniczących w pięciu otwartych badaniach klinicznych. Pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę itrakonazolu w roztworze doustnym w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym lub w leczeniu pleśniawek w jamie ustnej albo zakażeń układowych. Łączne dane z tych badań wskazują, że bardzo często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: wymioty (36,0%), gorączka (30,8%), biegunka (28,4%), zapalenie błon śluzowych (23,2%), wysypka (22,8%), ból brzucha (17,2%), nudności (15,6%), nadciśnienie tętnicze (14,0%) i kaszel (11,2). Rodzaj reakcji niepożądanych u tych pacjentów jest zbliżony do reakcji obserwowanych u pacjentów dorosłych, ale u dzieci i młodzieży występują one częściej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Zasadniczo działania niepożądane notowane po przedawkowaniu odpowiadają działaniom zgłaszanym po zastosowaniu itrakonazolu (patrz punkt 4.8).

Leczenie

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące. Jeśli to wskazane, można podać węgiel aktywny.

Itrakonazolu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.

Kod ATC: J02AC02

Mechanizm działania

Itrakonazol hamuje aktywność 14 α -demetylazy w komórce grzyba, co powoduje niedobór ergosterolu i zakłócenie syntezy błony komórkowej grzyba.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Zależności PK/PD dla itrakonazolu i, ogólnie, dla triazoli, nie zostały dobrze poznane i komplikuje je ograniczona wiedza dotycząca farmakokinetyki działania przeciwgrzybiczego.

Mechanizmy oporności

Wydaje się, że oporność grzybów na związki azolowe rozwija się powoli i wynika często z kilku mutacji genetycznych. Opisano następujące mechanizmy:

- nadekspresja genu ERG11, który koduje 14-alfa-demetylazę (enzym docelowy);
- mutacje punktowe w genie ERG11, prowadzące do zmniejszenia powinowactwa 14-alfa-demetylazy do itrakonazolu;
- nadekspresja układów transportujących lek, powodująca wypompowanie itrakonazolu z komórek grzyba (tzn. usunięcie itrakonazolu z miejsca docelowego);
- oporność krzyżowa; oporność krzyżową wśród azolowych substancji czynnych obserwowano w przypadku drożdżaków *Candida*, chociaż oporność na jeden z leków tej grupy nie musi oznaczać oporności na inny lek z grupy azoli.

Stężenia graniczne

Z zastosowaniem metod EUCAST (Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów) ustalono stężenia graniczne itrakonazolu tylko dla grzybów z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*). Stężenia te przedstawiono w poniższej tabeli, zgodnie z Tabelą Klinicznych Granicznych Stężeń Leków Przeciwgrzybiczych wg EUCAST (ang. EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table) w wersji 4.1, obowiązującej od 5 marca 2012 roku.

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne dla poszczególnych gatunków (S≤/R>) (mg/l)					Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem S≤/R>
	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. terreus</i>	
Itrakonazol ¹	1/2	1/2	1/2	IE ^{2,3}	1/2	IE ³

A. = *Aspergillus*

S = wrażliwe, R = odporne

¹ U pacjentów leczonych z powodu zakażeń grzybiczych zaleca się kontrolowanie minimalnych stężeń itraconazolu.

² Epidemiologiczne wartości odcięcia (ang. epidemiological cut-off values, ECOFF) dla tych gatunków są na ogół o jedną jednostkę większe niż dla *A. fumigatus*.

³ Wartości MIC dla izolowanych szczepów *A. niger* i *A. versicolor* są na ogół większe niż dla *A. fumigatus*. Nie wiadomo, czy przekłada się to na gorszą odpowiedź kliniczna na leczenie.

IE = Nie ma wystarczających danych, aby określić stężenia graniczne dla tych gatunków.

Z zastosowaniem metod CLSI (Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych) ustalono jedynie stężenia graniczne itraconazolu dla gatunków *Candida*, wywołujących powierzchowne zakażenia. Według tych kryteriów stężenia graniczne są następujące: szczepy wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l, a szczepy odporne ≥ 1 mg/l.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków może być różne w różnych rejonach geograficznych i zmieniać się z upływem czasu. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Wrażliwość grzybów na itraconazol *in vitro* zależy od wielkości inokulum, temperatury inkubacji, fazy wzrostu grzyba i od rodzaju użytego podłoża hodowlanego. Z tego względu możliwe są istotne różnice w wartościach MIC itraconazolu. Wrażliwość w poniższej tabeli określono na podstawie wartości MIC₉₀ <1 mg itraconazolu na litr. Nie stwierdzono korelacji między 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> (wcześniej <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, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Gatunki z naturalną opornością
<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 Gatunki grzybów stwierdzone u pacjentów, którzy powrócili z podróży poza Europę.
- ² Notowano szczepy *Aspergillus fumigatus* odporne na itraconazol.
- ³ Naturalna średnia wrażliwość.

Dzieci i młodzież

Tolerancję i bezpieczeństwo stosowania itraconazolu w roztworze doustnym badano w otwartym, niekontrolowanym badaniu klinicznym III fazy, w którym 103 pacjentów w wieku od 0 do 14 lat (mediana: 5 lat) otrzymywało lek w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym. Większość pacjentów (78%) poddanych było allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego z powodu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. Wszyscy pacjenci otrzymali 5 mg/kg mc./dobę itraconazolu w roztworze doustnym w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. Ze względu na metodykę badania nie można było wyciągnąć formalnych wniosków w odniesieniu do skuteczności itraconazolu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o zdecydowanym lub możliwym związku z podaniem itraconazolu były wymioty, nieprawidłowa czynność wątroby i ból brzucha.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki itraconazolu po podaniu dawki pojedynczej i po dawkowaniu wielokrotnym przeprowadzono u zdrowych ochotników, w określonych grupach populacji oraz u pacjentów. Itraconazol na ogół dobrze się wchłania. Maksymalne stężenia w osoczu po podaniu doustnym występują w ciągu 2 do 5 godzin. Itraconazol podlega w wątrobie intensywnym przemianom, w wyniku których powstają liczne metabolity. Głównym metabolitem jest hydroksyitraconazol, którego stężenia w osoczu mogą nawet dwukrotnie przewyższać stężenia niezmienionej substancji czynnej. Końcowy okres półtrwania wynosi 17 godzin po podaniu dawki pojedynczej i wydłuża się do 34-42 godzin po podaniu wielokrotnym. Farmakokinetyka itraconazolu ma przebieg nieliniowy. W związku z tym podanie wielokrotne powoduje kumulację substancji czynnej w osoczu. Stężenie stanu stacjonarnego w osoczu uzyskuje się w ciągu 15 dni, a wartości C_{max} sięgają 0,5 mikrograma/ml po podawaniu itraconazolu w dawce 100 mg raz na dobę, 1,1 mikrograma/ml po podaniu dawki 200 mg raz na dobę i 2,0 mikrogramy/ml po podaniu dawki 200 mg dwa razy na dobę. Po zakończeniu leczenia stężenia itraconazolu w osoczu zmniejszają się do wartości prawie niewykrywalnych w ciągu 7 dni. Podczas podawania dużych dawek klirens itraconazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątroby. Itraconazol wydalany jest w postaci nieczynnych metabolitów w moczu (około 35%) i z kałem (około 54%).

Wchłanianie

Podany doustnie itraconazol jest szybko wychwytywany przez organizm. Maksymalne stężenia niezmienionej substancji czynnej w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu. Biodostępność całkowita itraconazolu po podaniu doustnym wynosi 55%. Maksymalną biodostępność po podaniu doustnym uzyskuje się przyjmując itraconazol bezpośrednio po posiłku.

Dystrybucja

Itraconazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, zwłaszcza z albuminami (99,6% metabolit hydroksyitraconazol). Itraconazol wykazuje również wyraźne powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% substancji czynnej występuje w osoczu w postaci wolnej. Pozorna objętość dystrybucji itraconazolu w organizmie wynosi ponad 700 l, co wskazuje na znaczne przenikanie do tkanek. Stężenia oznaczone w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach były 2-3-krotnie większe niż odpowiednie stężenia w osoczu. Iloraz stężenia itraconazolu w mózgu do stężenia w osoczu wynosi około 1.

Stężenia itraconazolu w skórze są do 4-krotnie większe niż stężenia w osoczu. Eliminacja leku ze skóry zależy od procesu odnowy naskórka.

Stężenia lecznicze itrakonazolu w tkankach pochwy utrzymują się przez kolejne 3 dni po zakończeniu jednodniowego leczenia itrakonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Dlatego jednodniowe leczenie jest wystarczające.

Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, w wyniku czego powstaje wiele różnych metabolitów. Głównym metabolitem jest hydroksyittrakonazol, który w warunkach *in vitro* wykazuje działanie przeciwgrzybicze porównywalne do itrakonazolu. Stężenia hydroksymetabolitu w osoczu są około dwukrotnie większe od stężeń itrakonazolu. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że izoenzym CYP3A4 odgrywa ważną rolę w metabolizmie itrakonazolu.

Wydalenie

W ciągu jednego tygodnia około 35% itrakonazolu jest wydalone w postaci nieczynnych metabolitów w moczu, a w około 54% z kałem. Wydalenie substancji niezmięnionej drogą nerkową stanowi mniej niż 0,03% dawki, natomiast wydalenie z kałem jest zmienne i wynosi od 3 do 18% dawki.

Ponieważ wydaje się, że przenikanie itrakonazolu z tkanek zrogowaciałych do organizmu jest minimalne, można przyjąć, że usuwanie itrakonazolu z tych tkanek odbywa się przez regenerację skóry. Itrakonazolu nie można wykryć w osoczu po 7 dniach od zaprzestania leczenia, podczas gdy stężenia terapeutyczne w skórze utrzymują się przez 2-4 tygodnie po zakończeniu 4-tygodniowego leczenia. Itrakonazol można wykryć w paznokciach już po tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia stężenia terapeutyczne itrakonazolu utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Badanie farmakokinetyki z zastosowaniem itrakonazolu w pojedynczej dawce 100 mg (jedna kapsułka 100 mg) przeprowadzono u 6 zdrowych osób i u 12 pacjentów z marskością wątroby. Nie stwierdzono między tymi dwiema grupami znaczących statystycznie różnic w wartościach AUC_{∞} . U pacjentów z marskością wątroby obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej wartości C_{max} (47%) i dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania itrakonazolu w fazie eliminacji (37 ± 17 vs. 16 ± 5 godzin) w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Nie są dostępne dane dotyczące długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Liczba dostępnych danych dotyczących stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczona. Itrakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki u dzieci z neutropenią (w wieku od 6 miesięcy do 14 lat) stosowano itrakonazol w roztworze doustnym w dawce 5 mg/kg mc. raz lub dwa razy na dobę. Ogólny wpływ itrakonazolu na organizm był nieco większy u starszych dzieci (od 6 do 14 lat) niż u dzieci młodszych. U wszystkich dzieci skuteczne stężenie itrakonazolu w osoczu uzyskano w ciągu 3 do 5 dni po rozpoczęciu leczenia i utrzymywało się ono przez cały okres stosowania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne itrakonazolu nie wykazały genotoksyczności, pierwotnego działania rakotwórczego ani zaburzenia płodności. Po zastosowaniu dużych dawek obserwowano działanie na korę nadnerczy, wątrobę i układ fagocytów jednojądrzastych, ale wydaje się, że ma to mniejsze znaczenie w proponowanym zastosowaniu klinicznym itrakonazolu. Stwierdzono, że itrakonazol w dużych dawkach powoduje u szczurów i myszy zależne od dawki zwiększenie toksyczności dla matek, ma także działanie embriotoksyczne i teratogenne. Długotrwałe stosowanie itrakonazolu powodowało zmniejszenie gęstości mineralnej kości u młodych psów, a u szczurów zmniejszenie

aktywności płytek kostnych, rozrzedzenie warstwy zbitej w kościach długich i zwiększoną łamliwość kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza ziarenka *o składzie:*

sacharoza

skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Makrogol 20000

Korpus kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Wieczko kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w blistry i tekturowe pudełka.

Blistry z folii PCV/Aluminium lub PCV/PVDC/Aluminium zawierają 4, 6, 8, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 60, 84, 90 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Premier Research GmbH
Birkenweg 14
64295 Darmstadt, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18499

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2011 r.

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

30.10.2013 r.