

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itragen, 100 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera do 179,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Podłużne, czerwone, nieprzezroczyste kapsułki z twardej żelatyny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli i młodzież*

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

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

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

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

W zakażeniach grzybiczych skóry optymalne wyniki kliniczne uzyskuje się po 1 do 4 tygodni od zakończenia leczenia, w zakażeniach paznokci po 6 do 9 miesięcy od zakończenia leczenia. Jest to spowodowane wolniejszym usuwaniem itraconazolu ze skóry i paznokci niż z osocza krwi.

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

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *Niewydolność nerek*

Dostępność biologiczna itraconazolu po podaniu doustnym może być zmniejszona u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy wówczas rozważyć modyfikację dawkowania leku. Może być konieczne kontrolowanie stężenia leku w osoczu. Itraconazol nie może być usunięty metodą dializy (patrz punkt 4.4).

#### *Zmniejszona kwasność soku żołądkowego*

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

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

#### Sposób podawania

Itragen w kapsułkach jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadwrażliwość krzyżowa

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

#### Wpływ na serce

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

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

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

Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowo-ujemnym działaniem itrakonazolu. Ponadto itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Z tych powodów należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów kanałów wapniowych (patrz punkt 4.5), gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

#### Wpływ na czynność wątroby

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonych zgonem. Większość z tych przypadków miało miejsce u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne hepatotoksyczne produkty lecznicze. U niektórych z tych pacjentów nie występowały oczywiste czynniki ryzyka choroby wątroby. Niektóre z tych przypadków wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itrakonazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Pacjentów należy poinformować, by niezwłocznie powiadomili lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. U pacjentów zgłaszających takie objawy należy natychmiast przerwać stosowanie itrakonazolu oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby. U pacjentów, u których stwierdza się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, czynną chorobę wątroby, a także u pacjentów, u których po zastosowaniu innych produktów leczniczych występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy rozpoczynać stosowania itrakonazolu, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. W przypadkach tych konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

#### Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu z kapsulek jest słabsze w przypadku zmniejszonej kwasności soku żołądkowego. Pacjenci przyjmujący leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) powinni stosować je co najmniej 2 godziny po podaniu produktu Itragen, kapsułki twarde. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. antagoniści receptora H<sub>2</sub>, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie produktu Itragen, kapsułki twarde z napojami gazowanymi o niskim pH.

### Dzieci i młodzież

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

### Osoby w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Itrakonazolu nie należy stosować u osób w podeszłym wieku, o ile możliwe korzyści nie przeważają potencjalnego ryzyka.

### Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

### Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów. U pacjentów z niewydolnością nerek biodostępność itrakonazolu po zastosowaniu doustnym może być obniżona. Należy wziąć pod uwagę modyfikację dawkowania.

### Utrata słuchu

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

### Pacjenci z osłabioną odpornością

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

### Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

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

### Pacjenci z AIDS

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

### Neuropatia

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

## Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

Produkt leczniczy Itragen, 100 mg, kapsułki twarde, zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy, nie powinni stosować tego leku.

## Oporność krzyżowa

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

## Możliwość interakcji

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

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

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

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

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

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

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

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

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

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

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

Poniżej podano przykłady interakcji

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

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

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

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

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

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

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



się zmiany działania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i noretysteron stosowanych w skojarzeniu z itrakonazolem.

#### **4. Wpływ na wiązanie z białkami**

W badaniach *in vitro* nie wykazano interakcji na poziomie wiązania z białkami osocza pomiędzy itrakonazolem a imipraminą, propranololem, diazepamem, cymetydyną, indometacyną, tolbutamidem i sulfametazyną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

W badaniach na zwierzętach wykazano, że itrakonazol wywiera szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Karmienie piersią

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

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

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

## 4.8 Działania niepożądane

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych itrakonazolu w kapsułkach i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przedstawione niżej objawy niepożądane dotyczące wszystkich postaci itrakonazolu.

W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym, obejmującym 2104 pacjentów leczonych itrakonazolem w przebiegu grzybic skóry lub paznokci, najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły żołądka i jelit, skóry i wątroby.

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

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Działania niepożądane</b>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	leukopenia
Częstość nieznana	neutropenia, małopłytkowość.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość*
Częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomo anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	hipokaliemia, hipertriglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Rzadko	hipoestezje
Częstość nieznana	neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	szumy uszne
Częstość nieznana	przemijająca lub trwała utrata słuchu*
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból brzucha, nudności
Niezbyt często	wymioty, biegunka, zaparcia, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT
Rzadko	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Bardzo rzadko	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Częstość nieznana	ostra niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby, działanie hepatotoksyczne*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka
Niezbyt często	pokrzywka, łysienie, świąd
Bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	częstomocz
Częstość nieznana	nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Częstość nieznana	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	obrzęk
Rzadko	gorączka

\* patrz punkt 4.4

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

### Leczenie

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Płukanie żołądka można wykonać w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia leku. Można podać węgiel aktywowany, jeśli metoda ta zostanie uznana za odpowiednią.

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

### Mechanizm działania

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

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

### Mechanizmy oporności

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

- nadmierna ekspresja ERG11, genu, który koduje 14-alfa-demetylazę (enzym docelowy)
- mutacje punktowe w ERG11, które prowadzą do zmniejszonego powinowactwa 14-alfademetylasy do itrakonazolu
- nadmierna ekspresja nośnika leku, powodująca zwiększony wypływ itrakonazolu z komórek grzyba (tj. prowadząca do zmniejszenia docelowego powinowactwa)
- oporność krzyżowa. Oporność krzyżowa wśród substancji azolowych obserwowano w obrębie rodzaju *Candida*, lecz oporność na jedną substancję z tej grupy niekoniecznie oznacza oporność na inne azole

### Wartości graniczne

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

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

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

Wrażliwość *in vitro* grzybów na itraconazol zależy od wielkości inokulum, temperatury inkubacji, fazy wzrostu grzybów i rodzaju użytej pożywki. Z tych względów minimalne stężenie hamujące itraconazolu może być znacznie zróżnicowane. Wrażliwość przedstawiona w tabeli poniżej jest oparta na wartości MIC<sub>90</sub> <1 mg itraconazolu/l. Nie ma korelacji pomiędzy wrażliwością *in vitro* a skutecznością kliniczną.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Gatunki, w których może wystąpić problemem oporności nabytej</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Gatunki o oporności naturalnej</b>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

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

<sup>2</sup> Opisywano odporne na itraconazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Występują duże międzyosobnicze różnice stężenia leku w osoczu, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i dawek wielokrotnych.

### Wchłanianie

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

Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 15 dni z wartościami  $C_{max}$  wynoszącymi 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml i 2,0 µg/ml po podaniu doustnym 100 mg raz na dobę, 200 mg raz na dobę i 200 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. Farmakokinetyka itrakonazolem charakteryzuje się nieliniowością i w związku z tym powoduje kumulację w osoczu po wielokrotnym podaniu.

### Dystrybucja

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, głównie z albuminą jako główny składnik wiążący (99,6% hydroksymetabolitu). We krwi 5% itrakonazolu wiąże się z krwinkami, 95% z białkami osocza, a jedynie 0,2% występuje w postaci niezwiązanej. Stężenie itrakonazolu w krwi pełnej wynosi 60% stężenia w osoczu. Itrakonazol ma również wyraźne powinowactwo do lipidów i ma dużą pozorną objętość dystrybucji (> 700 l), co wskazuje na szeroką dystrybucję w tkankach.

Stężenie leku w tkankach zawierających keratynę, zwłaszcza w skórze i paznokciach, jest do 4-krotnie większe niż w osoczu. Usuwanie itrakonazolu ze skóry zależy od regeneracji naskórka, usuwanie z paznokci zależy od szybkości ich wzrostu. Z tego powodu stężenie terapeutyczne w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po kilkutygodniowym leczeniu; dla paznokci okres ten wynosi 6 do 9 miesięcy.

Itrakonazol jest wydzielany na powierzchnię skóry przez gruczoły łojowe i w mniejszym stopniu przez gruczoły potowe. Dociera także do naskórka przez keratynocyty warstwy podstawnej. Itrakonazol dobrze przenika także do innych tkanek, które mogą być objęte zakażeniem grzybiczym. Stężenia 2 do 3-krotnie większe od występujących w osoczu stwierdzono w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach.

Stężenie terapeutyczne w tkankach pochwy utrzymuje się przez 2 do 3 dni po dwukrotnym podaniu 2 kapsułek w ciągu jednego dnia.

Po podawaniu 2 kapsułek jeden raz na dobę przez 3 dni, stężenie terapeutyczne w tkankach pochwy utrzymuje się przez 2 dni.

### Metabolizm

Itrakonazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, głównie przez enzym CYP3A4. Jednym z metabolitów jest hydroksyittrakonazol, który wykazuje *in vitro* działanie przeciwgrzybicze porównywalne z działaniem itrakonazolu. Jego stężenia w osoczu są około dwukrotnie wyższe niż stężenia w osoczu itrakonazolu.

### Eliminacja

Okolo 35% dawki itrakonazolu jest wydalana z moczem, a okolo 54% z kałem, głównie w postaci nieaktywnych metabolitów. Ilość wydalanego niezmienionego itrakonazolu i hydroksy-ittrakonazolu stanowi mniej niż 1% podanej dawki, a wydalanie z kałem niezmienionego itrakonazolu waha się między 3-18% podanej dawki.

Średni końcowy okres półtrwania itrakonazolu wynosi okolo 17 godzin po podaniu pojedynczej dawki i okolo 35 godzin w stanie stacjonarnym. Klirens itrakonazolu po podaniu pojedynczej dawki wynosi okolo 312 ml/min. i ulega zmniejszeniu przy powtarzanych dawkach (ok. 20-25%, przy podwojonej dawce) w mechanizmie nasycenie jego metabolizmu wątrobowego.

Farmakokinetyka itrakonazolu jest nieliniowa. Z tego względu po wielokrotnym podaniu substancja czynna gromadzi się w osoczu. Stężenia stanu stacjonarnego uzyskiwane są w ciągu 15 dni, a  $C_{max}$  osiąga wartość 0,5 µg/ml po zastosowaniu dawki 100 mg itrakonazolu jeden raz na dobę, 1,1 µg/ml

po dawce 200 mg jeden raz na dobę i 2,0 µg/ml po dawce 200 mg dwa razy na dobę. Po zakończeniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się w ciągu 7 dni do wartości prawie nieoznaczalnych. Ze względu na mechanizm wysycenia podczas metabolizmu w wątrobie, klirens itrakonazolu zmniejsza się podczas podawania większych dawek.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność wątroby*

Badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki 100 mg itrakonazolu (jedna kapsułka 100 mg) przeprowadzono u 6 zdrowych osób i 12 osób z marskością wątroby. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w  $AUC_{\infty}$  pomiędzy tymi grupami. Statystycznie istotne zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  (47%) i dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania ( $37 \pm 17$  w porównaniu z  $16 \pm 5$  godzin) itrakonazolu obserwowano u osób z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby.

#### *Niewydolność nerek*

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułki:

Cukier sferoidalny (sacharoza/skrobia kukurydziana)

Hypromeloza

Sorbitanu stearynian

Krzemionka koloidalna uwodniona

Kapsułka

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

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

12330

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2011 r.

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