

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itrax, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolum*).
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki składające się z dwóch części, koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Itrax w postaci kapsułek jest wskazany w leczeniu:

- zakażeń narządów płciowych: grzybica pochwy i sromu;
- zakażeń skóry, błony śluzowej lub oczu:
 - zakażenia wywołane przez dermatofity,
 - łupież pstry,
 - kandydoza jamy ustnej,
 - grzybicze zakażenie rogówki;
- grzybic paznokci, wywołanych przez dermatofity i (lub) drożdżaki;
- grzybic układowych:
 - aspergiloza układowa i kandydoza układowa,
 - kryptokokoza układowa (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych):
 - u pacjentów z kryptokokozą i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego; Itrax jest wskazany tylko w przypadkach braku skuteczności leczenia pierwszego rzutu lub, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne,
 - histoplazmoza,
 - sporotrychoza,
 - parakokcydioidomikoza,
 - blastomikoza,
 - inne, rzadko występujące, grzybicze zakażenia układowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu uzyskania najlepszego wchłaniania Itrax należy podawać bezpośrednio po pełnym posiłku. Kapsułki należy połykać w całości.

W ginekologii		
Wskazanie	Dawkowanie	Okres stosowania
Kandydoza sromu i pochwy	200 mg 2 razy na dobę lub 200 mg raz na dobę	1 dzień lub 3 dni

W dermatologii		
Wskazanie	Dawkowanie	Okres stosowania
Zakażenia wywołane przez dermatofity	200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 15 dni
Zakażenia okolic o zwiększonej keratynizacji, takie jak grzybica podeszwy stóp i dłoni	200 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 30 dni
Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni
Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę	15 dni
U niektórych pacjentów z osłabieniem odporności (np. u pacjentów z neutropenią, AIDS lub po przeszczepach narządowych) może wystąpić zmniejszenie biodostępności itraconazolu po doustnym podaniu produktu Itrax. Z tego powodu może być konieczne podwojenie dawki.		

W okulistyce		
Wskazanie	Dawkowanie	Okres stosowania
Grzybicze zapalenie rogówki	200 mg raz na dobę	21 dni Długość stosowania należy dostosować do odpowiedzi klinicznej na leczenie

Grzybica paznokci, wywołana przez dermatofity i (lub) drożdżaki									
Terapia pulsowa									
Terapia pulsowa polega na przyjmowaniu dwóch kapsułek dwa razy na dobę (200 mg dwa razy na dobę) przez jeden tydzień. Okresy przyjmowania leku (pulsy) są oddzielone trzytygodniową przerwą, w czasie której lek nie jest przyjmowany. W leczeniu grzybicy paznokci rąk stosuje się dwa pulsy. W leczeniu grzybicy paznokci stóp stosuje się trzy pulsy (patrz poniższa tabela). Reakcja na leczenie staje się widoczna po zakończeniu terapii i odrośnięciu paznokci.									
Lokalizacja grzybicy paznokci	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.	Tydzień 7.	Tydzień 8.	Tydzień 9.
Wyłącznie paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk	Puls 1.	Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu			Puls 2.	Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu			Puls 3.
Wyłącznie paznokcie rąk	Puls 1.	Przerwa w przyjmowaniu itrakonazolu			Puls 2.				
Terapia ciągła									
Lokalizacja grzybicy paznokci	Dawkowanie					Okres stosowania			
Wyłącznie paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk	200 mg raz na dobę					3 miesiące			

Eliminacja itrakonazolu ze skóry i paznokci zachodzi wolniej niż z osocza. Optymalne wyniki leczenia pod względem objawów klinicznych i rezultatów badań mikologicznych uzyskuje się w ciągu 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia zakażeń skóry i po 6 do 9 miesiącach od zakończenia leczenia zakażeń paznokci.

Grzybice układowe			
Wskazanie	Dawkowanie	Średni okres stosowania ¹	Uwagi
Aspergiloza	200 mg raz na dobę	2 do 5 miesięcy	Zwiększyć dawkę do 200 mg 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kandydoza	100 do 200 mg raz na dobę	3 tyg. do 7 miesięcy	Zwiększyć dawkę do 200 mg 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kryptokokoza (bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych)	200 mg raz na dobę	2 miesiące do 1 roku	
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg 2 razy na dobę	2 miesiące do 1 roku	Leczenie podtrzymujące: patrz punkt 4.4
Histoplazmoza	od 200 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	8 miesięcy	
Blastomikoza	od 100 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	6 miesięcy	

Sporotrychoza limfatyczno-skórna i skórna	100 mg raz na dobę	3 miesiące	
Parakokcydio-idomikoza	100 mg raz na dobę	6 miesięcy	Brak danych dotyczących skuteczności stosowania produktu Itrax w leczeniu prakokcydioidomikozy u pacjentów z AIDS
Chromomikoza	100 do 200 mg raz na dobę	6 miesięcy	
¹ Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej			

Stosowanie u dzieci

Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania produktu Itrax w postaci kapsułek u dzieci. Produkt ten można stosować u dzieci tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Patrz punkt 4.4.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania itraconazolu po podaniu doustnym u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania itraconazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z produktem Itrax następujących leków (patrz punkt 4.5):
 - substratów metabolizowanych przez CYP3A4, mogących spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Należą do nich: astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmefenadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Itrax może zwiększyć ich stężenie w osoczu, co może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.
 - inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4, takich jak lowastatyna i symwastatyna,
 - triazolam i podawanego doustnie midazolamu,
 - alkaloidów sporyszu, takich jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina)
 - nizoldypiny.
- Produktu Itrax 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.
- Stosowanie produktu Itrax jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

- Kobiety w wieku rozrodczym, leczone produktem Itrax powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy ją kontynuować, aż do okresu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania produktu Itrax.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Produktu Itrax nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przeważają nad ryzykiem. Określając, indywidualnie dla każdego pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: nasilenie choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (tj. całkowita dawka dobową) oraz wystąpienie poszczególnych czynników ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, poważne choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których występują obrzęki. Pacjentów zagrożonych rozwojem zastoinowej niewydolności serca należy poinformować o jej objawach podmiotowych i przedmiotowych. 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 tego typu objawów należy przerwać stosowanie produktu Itrax.

Leki z grupy antagonistów wapnia 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 wapnia, gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Itrakonazol wykazuje klinicznie ważne interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym 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 Itrax. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie produktu Itrax kapsułki z napojami typu „cola”.

Stosowanie u dzieci

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Itrax w postaci kapsułek u dzieci są ograniczone. Produktu Itrax w postaci kapsułek nie należy stosować u dzieci, o ile możliwe korzyści nie przeważają potencjalnego ryzyka.

Wpływ produktu na czynność wątroby

Podczas leczenia produktem Itrax 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 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 produktem Itrax 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 produktu Itrax 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 leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy rozpoczynać stosowania produktu Itrax, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. W przypadkach tych konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

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 (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z osłabioną odpornością

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. pacjenci z neutropenią, AIDS, po przeszczepach narządów), biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie może być zmniejszona.

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z powodu swoich właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2), produkt Itrax w postaci kapsułek nie jest zalecany do rozpoczynania leczenia bezpośrednio zagrażających życiu grzybic układowych.

Pacjenci z AIDS

Jeśli u pacjenta z AIDS, leczonego z powodu grzybiczy 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.

Nadwrażliwość krzyżowa

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

Neuropatia

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

Zawartość sacharozy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki wpływające na wchłanianie itrakonazolu

Leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego zaburzają wchłanianie itrakonazolu uwalnianego z kapsułek Itrax (patrz punkt 4.4).

Leki wpływające na metabolizm itrakonazolu

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP3A4. Przeprowadzono badania nad interakcjami itrakonazolu z ryfampicyną, ryfabutiną i fenytoiną, będącymi silnymi induktorami aktywności enzymatycznej CYP3A4. W badaniach tych wykazano zmniejszenie biodostępności itrakonazolu i hydroksyitrakonazolu w stopniu mogącym znacznie zmniejszyć skuteczność itrakonazolu. W związku z tym nie jest wskazane jednoczesne stosowanie itrakonazolu z tymi silnymi induktorami enzymatycznymi. Nie ma danych z osobno przeprowadzonych badań dotyczących interakcji z innymi induktorami aktywności enzymatycznej, takimi jak: karbamazepina, fenobarbital i izoniazyd. Należy jednak spodziewać się, że mogą one wykazywać podobne działanie.

Silne inhibitory tego enzymu, takie jak: rytonawir, indynawir, klarytromycyna i erytromycyna mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu.

Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków

Itrakonazol może hamować metabolizm leków, które metabolizowane są przez enzymy z grupy cytochromu 3A. Wynikiem tego może być nasilenie oraz przedłużenie skutków działania tych leków, w tym działań niepożądanych. W przypadku równoczesnego stosowania innych leków, należy zapoznać się z ich drukami informacyjnymi w celu poznania drogi ich metabolizmu. Po zakończeniu terapii stężenie itrakonazolu w osoczu stopniowo zmniejsza się, w zależności od zastosowanej dawki i czasu trwania leczenia (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić rozważając hamujący wpływ itrakonazolu na inne równocześnie podawane leki.

Poniżej podano przykłady interakcji

Stosowanie następujących leków równocześnie z itrakonazolem jest przeciwwskazane:

- Astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Itrax jest przeciwwskazane, gdyż 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).
- Nizoldypina.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów wapnia z powodu zwiększonego ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Poza możliwymi interakcjami farmakokinetycznymi, obejmującymi enzymy cytochromu CYP3A4 uczestniczące w metabolizmie tych leków, antagoniści wapnia 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, trimetreksat i alkaloidy barwinka.
- Leki z grupy antagonistów wapnia, metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, takie jak: pochodne dihydropirydyny i werapamil.

- Niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, syrolimus (znany także jako rapamycyna), takrolimus.
- Niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak: atorwastatyna
- Niektóre glikokortykosteroidy, takie jak: budezonid, deksametazon, metyloprednizolon.
- Digoksyna (poprzez hamowanie glikoproteiny P).
- Inne: alfentanyl, alprazolam, brotyzolan, buspiron, karbamazepina, cilostazol, dizopiramid, ebastyna, eletryptan, fentanyl, halofantryna, dożylnie podawany midazolam, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna.

Nie obserwowano interakcji itrakonazolu z zydowudyną i fluwastatyną.

Nie obserwowano indukującego wpływu itrakonazolu na metabolizm etynyloestradiolu i noretysteronu.

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

Antykoncepcja u kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym, leczonych produktem Itrax, wskazane jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu stosowania produktu Itrax.

Ciąża

Produktu Itrax 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).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Itrax 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 aberracje chromosomalne i złożone wady rozwojowe. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad, a stosowaniem produktu Itrax nie został ustalony.

Dane epidemiologiczne, dotyczące stosowania produktu Itrax 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.

Karmienie piersią

Bardzo niewielka ilość itrakonazolu przenika do mleka matki. Podczas karmienia piersią należy rozważyć oczekiwane korzyści ze stosowania produktu Itrax w stosunku do potencjalnego ryzyka. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości pacjentka nie powinna karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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).

Działania niepożądane

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko	leukopenia
Częstość nieznana	neutropenia, małopłytkowość.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Częstość nieznana	zespół choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Częstość nieznana	hipertriglicerydemia, hipokaliemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Rzadko	hipoestezje
Częstość nieznana	neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	niewyraźne i podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Rzadko	szumy uszne
Częstość nieznana	przemijająca lub trwała utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca</i>	
Częstość nieznana	zastoinowa niewydolność serca
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Częstość nieznana	obrzęk płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności, ból brzucha
Niezbyt często	wymioty, niestrawność, biegunka, zaparcia, zaburzenia smaku, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	

Niezbyt często	hiperbilirubinemia
Rzadko	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana	ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, działanie hepatotoksyczne
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	wysypka
Niezbyt często	pokrzywka, łysienie, świąd
Bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Częstość nieznana	bóle mięśni, bóle stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Rzadko	częstomocz
Częstość nieznana	nietrzymanie moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Częstość nieznana	zaburzenia erekcji
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	obrzęk
Rzadko	gorączka

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania.

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

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Itrakonazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania.

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zastosowany w stężeniach od $\leq 0,025$ do $0,8 \mu\text{g/ml}$ hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym: dermatofitów (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); drożdżaków (*Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei* oraz innych drożdżaków i grzybów.

Pośród drożdżaków *Candida spp.* najmniej wrażliwe na działanie itrakonazolu są *Candida krusei*, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis*, które wykazują niekiedy całkowitą oporność na działanie leku *in vitro*.

Podstawowe grzyby, których wzrostu nie hamuje itrakonazol, należą do następujących gatunków: *Zygomycetes* (np. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* oraz *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* i *Scopulariopsis spp.*

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zaburza syntezę ergosterolu w komórkach grzybów.

Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zaburzenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie działanie przeciwgrzybicze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Właściwości farmakokinetyczne itrakonazolu badano u osób zdrowych, w szczególnych grupach pacjentów oraz u pacjentów po zastosowaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej.

Itrakonazol zasadniczo dobrze się wchłania. Maksymalne stężenie w osoczu występuje od 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Itrakonazol jest metabolizowany w wątrobie do licznych metabolitów, z których głównym jest hydroksyitrakonazol, osiągający dwukrotnie większe stężenie w osoczu niż lek niezmieniony. Końcowy okres półtrwania itrakonazolu wynosi około 17 godzin po podaniu pojedynczej dawki i zwiększa się do 34-42 godzin po wielokrotnych dawkach. Farmakokinetyka itrakonazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu.

Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 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. Po przerwaniu stosowania leku, w ciągu 7 dni, stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się do wartości prawie niewykrywalnych. Itrakonazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (około 35%) i kałem (około 54%).

Wchłanianie

Itrakonazol, po podaniu doustnym szybko się wchłania. Maksymalne stężenie niezmienionego leku w osoczu występuje po upływie 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność itrakonazolu wynosi około 55%. Jest ona największa, jeśli kapsułki przyjmuje się bezpośrednio po obfitym posiłku.

Dystrybucja

Większość itrakonazolu wiąże się w osoczu z białkami (99,8%), szczególnie z albuminami (99,6% w przypadku metabolitu hydroksylowanego). Wykazuje on także powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu w osoczu występuje w postaci wolnego leku. Itrakonazol jest szeroko dystrybuowany do tkanek (pozorna objętość dystrybucji >700 l). Stwierdzono, że jego stężenie w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach jest od dwóch do trzech razy większe niż w osoczu. Stężenie w mózgu odpowiada stężeniu w osoczu. Wychwyt itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy niż przez osocze.

Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten prowadzi do powstania znacznej liczby metabolitów, z których główne znaczenie ma hydroksyitrakonazol wykazujący porównywalną do itrakonazolu aktywność przeciwgrzybiczą *in vitro*. Stężenie hydroksymetabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itrakonazolu.

Jak wykazały badania *in vitro*, cytochrom CYP3A4 jest głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie itrakonazolu.

Wydalanie

Itrakonazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (około 35%) w ciągu tygodnia oraz z kałem (około 54%). Itrakonazol wydalany jest w postaci niezmienionej przez nerki w ilości mniejszej niż 0,03% dawki, natomiast wydalenie leku z kałem w postaci niezmienionej wynosi od 3 do 18% dawki.

Ponieważ redystrybucja itrakonazolu z tkanek zrogowaciałych jest pomijalnie mała, eliminacja leku z tych tkanek zależy od regeneracji naskórka. W przeciwieństwie do stężenia w osoczu, terapeutyczne stężenie itrakonazolu w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po zakończeniu czterotygodniowej kuracji. Już po tygodniu leczenia wykrywa się itrakonazol w keratynie paznokci, a stężenie leku utrzymuje się w niej przez przynajmniej 6 miesięcy od zakończeniu trzymiesięcznej kuracji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Pojedynczą dawkę doustną (kapsułki 100 mg) podawano 12 pacjentom z marskością wątroby oraz sześciu zdrowym osobom z grupy kontrolnej. W trakcie badania mierzono takie parametry jak C_{max} , AUC oraz końcowy okres półtrwania itrakonazolu, a uzyskane wyniki porównywano między obiema grupami. Średnia wartość C_{max} itrakonazolu była znacząco mniejsza (o 47%) u pacjentów z marskością wątroby. Średni okres półtrwania był wydłużony w porównaniu do wartości stwierdzanych u pacjentów bez niewydolności wątroby (odpowiednio 37 i 16 godzin). Całkowite narażenie na działanie itrakonazolu, obliczone na podstawie wartości AUC, było podobne u pacjentów z marskością wątroby i u osób zdrowych. Brak danych dotyczących długotrwałego leczenia itrakonazolem pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Itrakonazol badano z zastosowaniem standardowego zestawu badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa.

Badania dotyczące ostrej toksyczności itrakonazolu, prowadzone u myszy, szczurów, świnek morskich i psów, wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa. Badania dotyczące przewlekłej (i podprzewlekłej) toksyczności podawanego doustnie itrakonazolu u szczurów i psów wykazały zmiany w niektórych narządach i tkankach: korze nadnerczy, wątrobie i układzie fagocytów jednojądrzastych. Stwierdzono także w różnych narządach zaburzenia metabolizmu lipidów w komórkach piankowych.

Podczas stosowania wysokich dawek, w badaniach oceniających histologiczną strukturę kory nadnerczy stwierdzono odwracalny obrzęk z przerostem komórek warstwy siatkowatej i pasmowatej, co niekiedy wiązało się ze zmniejszeniem grubości warstwy kłębkowatej. Podczas stosowania dużych dawek wykazano odwracalne zmiany w wątrobie. Obserwowano niewielkie zmiany w komórkach zatokowych oraz zjawisko wakuolizacji hepatocytów, co wskazuje na zaburzenia funkcji komórkowych, ale bez widocznych cech zapalenia lub martwicy komórek wątrobowych. Zmiany histologiczne systemu fagocytarnego komórek jednojądrzastych charakteryzowały się głównie zwiększeniem ilości składników białkowych w różnych tkankach narządów mięsaszowych.

Brak danych świadczących o mutagennym działaniu itrakonazolu.

Itrakonazol nie wykazywał pierwotnej rakotwórczości u myszy i szczurów. U samców myszy stwierdzano jednak większą zapadalność na mięsaki tkanek miękkich, co wiązano z nasilonym występowaniem przewlekłych, nienowotworowych reakcji zapalnych w obrębie tkanki łącznej w następstwie zwiększenia stężenia cholesterolu i odkładania się cholesterolu w tkance łącznej.

Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu itrakonazolu na płodność. Wywoływał on jednak zależne od dawki nasilenie się działania toksycznego u samic, embriotoksyczność i teratogenność u szczurów i myszy po podaniu w dużych dawkach. Działanie teratogenne u szczurów objawiało się

powstawaniem dużych wad układu kostnego, natomiast u myszy prowadziło do powstawania przepuklin mózgowych i makroglosji (przerost masy języka).

U młodych psów, w wyniku przewlekłego podawania itrakonazolu, obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

W trzech badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach, itrakonazol powodował rozwój wad układu kostnego: zmniejszenie aktywności w obrębie płytek wzrostu kości, zmniejszenie grubości warstwy zbitej kości długich oraz zwiększenie łamliwości kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylometyloceluloza E5
Eudragit
Sacharoza

Skład kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Al, w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają: 4 kapsułki (1 blister) lub 28 kapsulek (7 blisterów po 4 kapsułki).

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Genexo Sp. z o.o.
ul. Gen. Zajączka 26
01-510 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17942

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 02.03.2011r.**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 02.03.2011r.**