

## 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 (*Itraconazolum*).  
Substancja pomocnicza: 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*

Itraconazol 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*

Itraconazol 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

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

| 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 itrakonazolu.

| Grzybice układowe    |                                                                                               |                                     |                                                                                                                                                 |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wskazanie            | Dawkowanie                                                                                    | Czas trwania leczenia <sup>1)</sup> | Uwagi                                                                                                                                           |
| <b>Aspergiloza</b>   | 2 kapsułki raz na dobę (co odpowiada 200 mg itrakonazolu)                                     | 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 itrakonazolu) |
| <b>Kandydoza</b>     | 1-2 kapsułki raz na dobę (co odpowiada 100- 200 mg itrakonazolu)                              | 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 itrakonazolu) |
| <b>Histoplazmoza</b> | 2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę (rano i wieczorem) (co odpowiada 200-400 mg itrakonazolu) | 8 miesięcy                          |                                                                                                                                                 |

<sup>1)</sup> Czas trwania leczenia należy dostosować w zależności od skuteczności klinicznej.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)*

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania itrakonazolu u dzieci i młodzieży, stosowanie u dzieci nie jest zalecane, jeśli możliwe korzyści nie przewyższają potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.4).

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Stosowanie itrakonazolu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Biodostępność itrakonazolu 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 itrakonazolu jest nieznacznie wydłużony, a biodostępność nieco zmniejszona. Należy rozważyć możliwość modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Itrakonazol jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na itrakonazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z następującymi substancjami jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.5):

- substancje metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, mogące wydłużyć odstęp QT, takie jak: astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie może

- spowodować zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu, a w konsekwencji wydłużenie odstępu QT i w rzadkich przypadkach zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*;
- inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna;
  - triazolam i podawany doustnie midazolam;
  - alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
  - eletryptan;
  - nizoldypina;
  - wardenafil (u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat).

Itrakonazolu nie wolno stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem stanów zagrożenia życia (patrz punkt 4.6).

Itrakonazolu 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).

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

##### *Wpływ na serce*

Badania u zdrowych ochotników wykazały, że dożylnie podanie itrakonazolu 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 itrakonazol wykazuje działanie inotropowe ujemny i jego stosowanie wiązało się z wystąpieniem zastoinowej niewydolności serca. 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 itrakonazolu.

Itrakonazolu 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 mogące powodować 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 podawanie itrakonazolu.

Antagoniści wapnia mogą działać inotropowo ujemnie, co może nasilić ujemne działanie inotropowe itrakonazolu. Ponadto itrakonazol może hamować metabolizm antagonistów wapnia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu z antagonistami wapnia (patrz punkt 4.5).

##### *Wpływ na wątrobę*

Bardzo rzadko podczas stosowania itrakonazolu 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 leki 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. Należy rozważyć możliwość kontroli czynności wątroby w trakcie leczenia itrakonazolem. Pacjentowi należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszał

lekarzowi wystąpienie przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na zapalenie wątroby, takich jak jadłowstręt, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemne zabarwienie moczu. W razie ich wystąpienia należy natychmiast przerwać leczenie i kontrolować u pacjenta czynność wątroby. Leczenia itrakonazolem nie należy rozpoczynać u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych lub czynną chorobą wątroby ani u pacjentów, u których inne leki działały toksycznie na wątrobę, chyba że spodziewana korzyść przeważa nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. Konieczne jest wówczas ściśle kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

#### *Zmniejszona kwasność soku żołądkowego*

Jeśli występuje zmniejszona kwasność soku żołądkowego, zaburzone jest wchłanianie itrakonazolu. Jeśli pacjent stosuje jednocześnie leki zobojętniające kwas solny w żołądku (np. wodorotlenek glinu), powinien przyjmować te leki co najmniej 2 godziny po przyjęciu kapsułek itrakonazolu. Pacjenci ze stwierdzoną achlorhydrią, np. niektórzy pacjenci z AIDS lub pacjenci przyjmujący leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe (tj. antagoniści receptorów  $H_2$ , inhibitory pompy protonowej) powinni przyjmować itrakonazol z napojami typu „cola”.

#### *Stosowanie u dzieci*

Dane z badań klinicznych z zastosowaniem itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży są ograniczone. Kapsułek tych nie należy stosować u dzieci i młodzieży, chyba że potencjalna korzyść przeważa nad możliwym ryzykiem.

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

Dane z badań klinicznych z zastosowaniem itrakonazolu w postaci kapsułek u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Itrakonazolu nie należy stosować u tych pacjentów, chyba że potencjalna korzyść przeważa nad możliwym ryzykiem.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ograniczona jest liczba dostępnych danych dotyczących doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Itrakonazol należy stosować u tych pacjentów ostrożnie.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ograniczona jest liczba dostępnych danych dotyczących doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Itrakonazol należy stosować u tych pacjentów ostrożnie. Biodostępność itrakonazolu stosowanego doustnie może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy rozważyć modyfikację dawki leku.

#### *Utrata słuchu*

U pacjentów leczonych itrakonazolem notowano przemijającą lub trwałą utratę słuchu. W niektórych przypadkach pacjenci otrzymywali jednocześnie chinidynę, której stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Utrata słuchu zazwyczaj ustępuje po przerwaniu leczenia, ale u niektórych pacjentów może nadal utrzymywać się.

#### *Kobiety w wieku rozrodczym*

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

#### *Pacjenci z osłabioną odpornością*

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. z neutropenią, z AIDS lub po przeszczepieniu narządu) biodostępność itrakonazolu 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.

### *Alergia krzyżowa*

Nie ma informacji o krzyżowej nadwrażliwości między itrakonazolem a innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Należy zachować ostrożność przepisując itrakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne leki azolowe.

### *Neuropatia*

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

### *Oporność krzyżowa*

Jeśli przypuszczalnymi patogenami układowej kandydozy są szczepy *Candida* odporne na flukonazol, nie można z góry zakładać ich wrażliwości na itrakonazol. Przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem należy zbadać wrażliwość szczepów.

### *Potencjał interakcji*

Stosowanie itrakonazolu wiąże się z wystąpieniem istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Itrakonazolu nie należy stosować w ciągu 2 tygodni od zakończenia leczenia produktami indukującymi aktywność izoenzymu CYP3A4 (ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*). Stosowanie itrakonazolu z tymi lekami może spowodować zmniejszenie stężenia itrakonazolu w osoczu poniżej wartości terapeutycznych i, w konsekwencji, niepowodzenie leczenia.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować produktu Itraconazole - Premier Research.

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

### **• Wpływ produktów leczniczych na wchłanianie itrakonazolu**

Produkty lecznicze, które zmniejszają kwasność sok żołądkowego, osłabiają wchłanianie itrakonazolu (patrz punkt 4.4).

### **• Produkty lecznicze wpływające na metabolizm itrakonazolu**

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez izoenzym P450 3A4.

Badania interakcji przeprowadzono z ryfampicyną, ryfabutyną i fenytoiną – silnymi induktorami CYP3A4. Biodostępność itrakonazolu i hydroksyitrakonazolu zmniejszała się w tych badaniach w takim stopniu, który może znacznie osłabiać skuteczność działania. Nie zaleca się więc stosowania itrakonazolu razem z tymi silnymi induktorami enzymów. Wprawdzie nie przeprowadzono formalnych badań z innymi induktorami enzymów, takimi jak karbamazepina, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), fenobarbital i izoniazyd, ale można się spodziewać podobnego ich działania.

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

### **• Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych produktów leczniczych**

Itrakonazol może hamować metabolizm produktów leczniczych, zachodzący z udziałem enzymów z grupy 3A układu cytochromu. Może to powodować nasilenie i (lub) przedłużenie działania tych leków, w tym również ich działań niepożądanych. Podczas jednoczesnego stosowania z itrakonazolem należy zapoznać się z informacjami o szlakach metabolicznych tych leków.

Po zaprzestaniu leczenia stężenia itrakonazolu w osoczu stopniowo zmniejszają się, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia (patrz punkt 5.2). Należy to wziąć pod uwagę, jeśli rozważa się hamujący wpływ itrakonazolu na inne jednocześnie stosowane leki.

### Przykłady

*Stosowanie następujących produktów leczniczych z itrakonazolem jest przeciwwskazane:*

- astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna, gdyż jednoczesne stosowanie z itrakonazolem może zwiększyć stężenie tych substancji w osoczu i prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz, w rzadkich przypadkach, do zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*;
- inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez izoenzym P4503A4, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna;
- triazolam i podawany doustnie midazolam;
- alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
- nizoldypina;
- eletryptan;
- wardenafil (u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu z antagonistami wapnia, ze względu na zwiększone ryzyko zastoinowej niewydolności serca. Poza potencjalną interakcją farmakokinetyczną z udziałem enzymu CYP3A4 metabolizującego lek, antagoniści wapnia mogą mieć ujemne działanie inotropowe, które może nasilić ujemne działanie inotropowe itrakonazolu.

Następujące leki należy stosować ostrożnie i kontrolować ich stężenie w osoczu, działanie lecznicze i działania niepożądane. W razie konieczności ich dawkę należy zmniejszyć podczas jednoczesnego stosowania z itrakonazolem:

- doustne leki przeciwzakrzepowe;
- inhibitory proteazy HIV, takie jak indynawir, rytonawir, sakwinawir;
- niektóre cytostatyki, takie jak busulfan, docetaksel, trimetreksat i alkaloidy barwinka;
- antagoniści wapnia metabolizowani przez izoenzym P4503A4, jak pochodne dihydropirydyny i werapamil;
- niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, rapamycyna (znana również jako syrolimus) i takrolimus;
- niektóre glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, deksametazon, flutykazon i metyloprednizolon;
- digoksyna (przez hamowanie glikoproteiny P);
- inne: alfentanyl, alprazolam, brotyzolam, buspiron, karbamazepina, cylostazol, dizopiramid, ebastyna, fentanyl, halofantryna, midazolam podawany dożylnie, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna;
- wardenafil: wprowadzić nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji, ale jednoczesne stosowanie itrakonazolu może spowodować, że stężenie wardenafilu w osoczu będzie porównywalne do stężenia podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania wardenafilu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak itrakonazol; stosowanie wardenafilu z itrakonazolem u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie obserwowano żadnych interakcji między itrakonazolem a zydowudyną (AZT) lub fluwastatyną. Nie zaobserwowano, aby na skutek indukcji enzymatycznej itrakonazol wpływał na metabolizm etynyloestradiolu i noretysteronu.

#### **• Wpływ na wiązanie z białkami osocza**

Badania *in vitro* nie wykazały żadnych interakcji dotyczących wiązania z białkami osocza między itrakonazolem a imipraminą, propranololem, diazepamem, cymetydyną, indometacyną, tolbutamidem i sulfametazyną.

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

#### *Ciąża*

Nie stosować itrakonazolu 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 produktu 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 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 możliwego ryzyka związanego z karmieniem piersią. 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**

Działania niepożądane wymienione niżej notowano podczas badań klinicznych z zastosowaniem itrakonazolu w kapsułkach i (lub) były zgłaszane spontanicznie dla wszystkich postaci farmaceutycznych itrakonazolu, po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych z udziałem 2104 leczonych itrakonazolem pacjentów z grzybicami skóry lub grzybicą paznokci, najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, skóry i wątroby.

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).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                                | <b>Często</b><br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$ | <b>Niezbyt często</b><br>$\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                        | <b>Rzadko</b><br>$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ | <b>Częstość nieznana</b><br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)                             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                           |                                                                                            | leukopenia                                      | neutropenia, małopłytkowość                                                                                     |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                           | nadwrażliwość*                                                                             |                                                 | reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej      |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                           |                                                                                            |                                                 | Hipokaliemia, hipertriglicerydemia                                                                              |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                           | ból głowy, zawroty głowy, parestezje                                                       | niedoczulica                                    | neuropatia obwodowa *                                                                                           |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                           |                                                                                            | zaburzenia widzenia                             | niewyraźne widzenie i podwójne widzenie                                                                         |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                           |                                                                                            | szumy uszne                                     | przemijająca lub trwała utrata słuchu*                                                                          |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                           |                                                                                            |                                                 | zastoinowa niewydolność serca*                                                                                  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                           |                                                                                            |                                                 | obrzęk płuc                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | ból brzucha, nudności                     | wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia                       | zapalenie trzustki                              |                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                           | zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych      | ostra niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność*                                              |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | wysypka                                   | pokrzywka, łysienie, świąd                                                                 |                                                 | toksyczne martwice oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie |

|                                                                       |  |                               |            |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |  |                               |            | skóry,<br>leukocytoklastyczne<br>zapalenie naczyń,<br>nadwrażliwość na<br>światło |
| <b>Zaburzenia<br/>mięśniowo-<br/>szkieletowe i<br/>tkanki łącznej</b> |  |                               |            | ból mięśni,<br>ból stawów                                                         |
| <b>Zaburzenia nerek<br/>i dróg moczowych</b>                          |  |                               | częstomocz | nietrzymanie moczu                                                                |
| <b>Zaburzenia<br/>układu<br/>rozdroczego i<br/>piersi</b>             |  | zaburzenia<br>miesiączkowania |            | zaburzenia wzrodu                                                                 |
| <b>Zaburzenia ogólne<br/>i stany w miejscu<br/>podania</b>            |  | obrzęk                        | gorączka   |                                                                                   |

\* patrz punkt 4.4

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu 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 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 (11,25). Rodzaj reakcji niepożądanych u tych pacjentów jest zbliżony do reakcji obserwowanych u pacjentów dorosłych, ale u dzieci i młodzieży występują one częściej.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące. W ciągu pierwszej godziny od zażycia produktu leczniczego można wykonać płukanie żołądka. Jeśli to wskazane, można podać węgiel aktywowany.

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 $\alpha$ -demetylasy w komórce grzyba, co powoduje niedobór ergosterolu i zakłócenie syntezy błony komórkowej grzyba.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

### Mechanizm(y) 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 itraconazolu;
- nadekspresja układów transportujących lek, powodująca wypompowanie itraconazolu z komórek grzyba (tzn. usunięcie itraconazolu z miejsca docelowego);
- oporność krzyżowa; oporność krzyżową wśród azolowych leków przeciwgrzybiczych obserwowano w przypadku drożdżaków *Candida*, chociaż oporność na jeden z leków tej grupy nie musi oznaczać oporności na inny lek azolowy.

### Stężenia graniczne

Nie określono jeszcze metodami EUCAST (Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów) stężeń granicznych itraconazolu dla grzybów.

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  $\geq 1$  mg/l.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków może być różna 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 inokulatu, 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 MIC<sub>90</sub> <1 mg itraconazolu na litr. Nie stwierdzono korelacji między wrażliwością *in vitro* a skutecznością kliniczną.

| Gatunki zwykle wrażliwe                                        |
|----------------------------------------------------------------|
| <i>Aspergillus spp.</i> <sup>2</sup>                           |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>                   |
| <i>Candida albicans</i>                                        |
| <i>Candida parapsilosis</i>                                    |
| <i>Cladosporium spp.</i>                                       |
| <i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>                       |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                                 |
| <i>Epidermophyton floccosum</i>                                |
| <i>Fonsecaea spp.</i> <sup>1</sup>                             |
| <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> <sup>1</sup>              |
| <i>Penicillium marneffei</i> <sup>1</sup>                      |
| <i>Pseudallescheria boydii</i>                                 |
| <i>Sporothrix schenckii</i>                                    |

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <i>Trichophyton spp.</i>                                              |
| <i>Trichosporon spp.</i>                                              |
| <b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b> |
| <i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>                                  |
| <i>Candida krusei</i>                                                 |
| <i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>                                |
| <b>Gatunki z wrodzoną opornością</b>                                  |
| <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>                                            |

<sup>1</sup> Gatunki grzybów stwierdzone u pacjentów, którzy powrócili z podróży poza Europę.

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Tolerancję i bezpieczeństwo stosowania itraconazolu 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 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 intensywnym przemianom w wątrobie, 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. Ponieważ metabolizm itraconazolu w wątrobie ulega wysyceniu, klirens leku zmniejsza się podczas podawania w większych dawkach. 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*

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, zwłaszcza z albuminami (99,6% hydroksymetabolitu). Itrakonazol wykazuje również wyraźne powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% substancji czynnej występuje w osoczu w postaci wolnej. Pozorna objętość dystrybucji itrakonazolu 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 itrakonazolu w mózgu do stężenia w osoczu wynosi około 1. Stężenia itrakonazolu 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 hydroksyitrakonazol, 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.

### *Wydalanie*

W ciągu jednego tygodnia około 35% itrakonazolu jest wydalone w postaci nieczynnych metabolitów w moczu, a w około 54% z kałem. Wydalenie substancji niezmienionej 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*

#### *Niewydolność 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  $AUC_{\infty}$ . U pacjentów z marskością wątroby obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  (47%) i dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania itrakonazolu w fazie eliminacji ( $37 \pm 17$  vs.  $16 \pm 5$  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).

#### *Niewydolność 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. Ekspozycja na itrakonazol była nieco większa u starszych dzieci (od 6 do 14 lat) w porównaniu z dziećmi młodszymi. 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  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza  
Makrogol 20000

*Korpus kapsulki*  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelatyna

*Wieczko kapsulki*  
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**

Bez szczególnych wymagań.

**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/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2011-07-19

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