

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cladostad 100 mg kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg itrakonazolu.

Substancje pomocnicze: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Wydłużone, czerwone, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe (rozmiar 0).

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Cladostad jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych, jeśli wydaje się, że drobnoustroje są wrażliwe: kandydoza pochwy i sromu, kandydoza jamy ustnej, łupież pstry, grzybica skóry, grzybice paznokci (spowodowane przez dermatofity i zarodniki).

Należy stosować się do oficjalnych wytycznych, dotyczących stosowania preparatów przeciwgrzybiczych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki itrakonazolu są przeznaczone do stosowania doustnego.

Kapsułki należy zażywać bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości.

Dorośli:

Kandydoza pochwy i sromu:

200 mg rano i 200 mg wieczorem przez jedną dobę.

Kandydoza jamy ustnej:

100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.

Łupież pstry:

200 mg raz na dobę przez 1 tydzień.

Grzybica tułowia/podudzi:

100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.

Grzybica stóp/dłoni:

100 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.

Grzybice paznokci:

Leczenie cyklami:

Paznokcie palców nóg z lub bez zakażenia paznokci palców rąk:

200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, następnie 3-tygodniowa przerwa w leczeniu, łącznie 3 cykle.

Paznokcie palców rąk:

200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, następnie 3-tygodniowa przerwa w leczeniu, łącznie dwa cykle

lub:

200 mg raz na dobę przez 3 miesiące.

W przypadku zakażeń skóry optymalne działanie kliniczne jest uzyskiwane po 1-4 tygodniach od zakończenia leczenia, a w przypadku zakażeń paznokci – po 6-9 miesiącach od zakończenia leczenia. Jest to spowodowane wolniejszą eliminacją itrakonazolu ze skóry i paznokci, niż z osocza.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu (roztwór doustny) u pacjentów pediatrycznych, nie zaleca się stosowania produktu u dzieci, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka zakażeń grzybiczych: brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności produktu u dzieci z neutropenią. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dawki 5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Brak wystarczających danych do zalecenia stosowania itrakonazolu u pacjentów w podeszłym wieku, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby:

Itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. U pacjentów z marskością wątroby obserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności, chociaż różnice nie są znaczące statystycznie. Końcowy okres półtrwania był znacząco wydłużony. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę preparatu. Może być konieczne monitorowanie stężenia preparatu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek biodostępność po doustnym podaniu może być zmniejszona. Należy rozważyć dostosowanie dawki preparatu. Może być konieczne monitorowanie stężenia preparatu w osoczu. Itrakonazolu nie można usunąć poprzez dializę (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie kwasności soku żołądkowego:

W przypadku, gdy kwasność soku żołądkowego jest zmniejszona, wchłanianie itrakonazolu jest zmniejszone. W celu uzyskania informacji dotyczącej pacjentów z achlorydią, pacjentów stosujących preparaty hamujące wydzielanie soku żołądkowego lub zobojętniające, patrz punkt 4.4.

Zmniejszone wchłanianie preparatu u chorych na AIDS lub pacjentów z neutropenią może powodować zmniejszenie stężeń itrakonazolu we krwi i brak skuteczności. W takich przypadkach jest wskazane monitorowanie stężenia preparatu we krwi, i jeśli konieczne, zwiększenie dawki itrakonazolu do 200 mg dwa razy na dobę.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość 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, mogące wydłużyć odstęg QT, takie jak: astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (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 takie, jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna;
 - Triazolam i podawany doustnie midazolam;
 - Alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
 - Eletryptan;
 - Nizoldypina.
- 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).
 - Itrakonazolu nie wolno stosować w czasie ciąży (z wyjątkiem stanów zagrożenia życia). Patrz punkt 4.6.
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia aż do wystąpienia kolejnej miesiączki po zakończeniu stosowania itrakonazolu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Brak informacji dotyczących krzyżowej nadwrażliwości pomiędzy itrakonazolem i innymi azolowymi produktami przeciwgrzybicznymi. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania itrakonazolu u pacjentów z nadwrażliwością na inne azole.

Wpływ na serce

U zdrowych ochotników, którzy otrzymywali itrakonazol dożylnie, obserwowano 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 ma ujemne działanie inotropowe i zgłaszano przypadki zastoinowej niewydolności krążenia związane ze stosowaniem produktu. 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.

Nie należy stosować itrakonazolu u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia lub u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia w wywiadzie chyba, że potencjalne korzyści ewidentnie przewyższają ryzyko. Należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę czynniki takie jak, ciężkość zakażenia, dawkowanie (np. całkowitą dawkę dobową) oraz indywidualne czynniki ryzyka zastoinowej niewydolności krążenia. 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. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach zastoinowej niewydolności krążenia, leczenie prowadzić z ostrożnością, a podczas leczenia monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy zastoinowej niewydolności krążenia. Jeśli takie objawy wystąpią podczas leczenia, należy przerwać leczenie itrakonazolem.

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

Wpływ na wątrobę

Bardzo rzadko, podczas stosowania itrakonazolu, występowały przypadki ciężkiej hepatotoksyczności, w tym kilka przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonych 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. W kilku przypadkach zaburzenia wystąpiły w pierwszym miesiącu leczenia, w tym, w kilku przypadkach – w pierwszym tygodniu. U pacjentów leczonych itrakonazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie wątroby, jak: anoreksja, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, bóle brzucha i ciemny mocz. U tych pacjentów należy natychmiast przerwać leczenie itrakonazolem i wykonać badania czynnościowe wątroby. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych lub czynną chorobą wątroby, lub u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność wątrobową po podaniu innych produktów leczniczych chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko uszkodzenia wątroby. W takich przypadkach należy, jeśli konieczne, monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego:

W przypadku, gdy kwaśność soku żołądkowego jest zmniejszona, wchłanianie itrakonazolu z kapsułek jest zmniejszone. U pacjentów stosujących leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu), te produkty lecznicze należy przyjmować co najmniej 2 godziny po zażyciu kapsułek itrakonazolu. U pacjentów z achlorydią, jak niektórzy pacjenci z AIDS oraz pacjenci stosujący produkty hamujące wydzielanie soku żołądkowego (takie jak antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej) zaleca się podawanie itrakonazolu w kapsułkach z napojami zawierającymi dwutlenek węgla (np. z napojami typu „cola”).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Itrakonazolu jest głównie metabolizowany w wątrobie. Ograniczona jest liczba dostępnych danych dotyczących doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Itrakonazol należy stosować u tych pacjentów ostrożnie (patrz punkt 5.2). U pacjentów z marskością wątroby końcowy okres półtrwania jest wydłużony. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu.

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 wielu 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.

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.

Neuropatia

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

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Oporność krzyżowa

Nie można zakładać, że odporne na flukonazol drobnoustroje *Candida species* są wrażliwe na itrakonazol. Przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem należy wykonać badania wrażliwości drobnoustroju.

Potencjał interakcji

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

Nie należy stosować itrakonazolu przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia produktami indukującymi CYP3A4 (ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, preparaty dziurawca). Jednoczesne stosowanie itrakonazolu z tymi produktami może powodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń itrakonazolu w osoczu i niepowodzenie leczenia.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktów leczniczych na wchłanianie itrakonazolu

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

Produkty lecznicze wpływające na metabolizm itrakonazolu

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Badania interakcji przeprowadzono z ryfampicyną, ryfabutyną i fenytoiną, produktami które są silnymi induktorami CYP3A4. W tych badaniach biodostępność itrakonazolu i hydroksyitrakonazolu była zmniejszona w takim stopniu, że skuteczność itrakonazolu może być bardzo zmniejszona i w związku z tym nie zaleca się połączenia itrakonazolu z produktami, które są silnymi induktorami enzymatycznymi.

Nie ma danych z badań dla innych induktorów enzymatycznych takich jak, karbamazepina, ziele dziurawca, fenobarbital i izoniazyd, ale należy się spodziewać podobnego efektu. Nie należy także stosować itrakonazolu przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia jakimikolwiek produktami indukującymi CYP3A4.

Silne inhibitory tego enzymu, takie jak rytonawir, indynawir, sakwinawir, syldenafil, tadalafil, niektóre preparaty przeciwnowotworowe, syrolimus, 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

Połączenia, które są przeciwwskazane:

- Terfenadyna, bepridil, lewacetylmetylmetadon (lewometadyl), astemizol, pimozyd, cisapryd, dofetilid, mizolastyna, chinidyna i sertindol są przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne stosowanie z itrakonazolem 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 enzym CYP3A4, jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna,
- Triazolam i doustny midazolam,
- Alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina);
- Eletryptan;
- Nizoldypina.

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 preparaty przeciwkrzepliwe:
Itrakonazol może nasilać działanie warfaryny. Podczas stosowania tego połączenia zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego,
- Inhibitory proteazy HIV, jak ritonawir, indinawir, saquinawir:
Ponieważ inhibitory proteazy HIV są głównie metabolizowane przez CYP3A4, podczas jednoczesnego stosowania należy się spodziewać zwiększenia stężenia tych produktów w osoczu,
- Niektóre preparaty przeciwnowotworowe jak alkaloidy barwinka, busulfan, docetaksel i trimeksat::
Itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Podczas jednoczesnego stosowania klirens busulfanu był zmniejszony o 20%,
- Antagoniści wapnia metabolizowani przez izoenzym P4503A4, jak pochodne dihydropirydyny i werapamil;
- Niektóre produkty immunosupresyjne: cyklosporyna, rapamycyna (znana również jako syrolimus), takrolimus, syrolimus (itrakonazol może powodować wzrost stężenia tych produktów w osoczu i, w konsekwencji, wystąpienie działań niepożądanych. Podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu należy monitorować stężenie cyklosporyny, takrolimusa, syrolimusa w osoczu),
- Niektóre glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, deksametazon (itrakonazol zmniejsza o 68% klirens deksametazonu podawanego doustnie), flutyzon i metyloprednizolon (itrakonazol powoduje zahamowanie metabolizmu metyloprednizolonu. Obserwowano 4-krotne zwiększenie ekspozycji i 2-krotne wydłużenie okresu półtrwania. Podczas długoterminowego stosowania,

- jeśli nie dostosowano dawki, zwiększą się ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów),
- Digoksyna (przez hamowanie glikoproteiny-P):
Itrakonazol hamuje glikoproteinę-P. Jednoczesne stosowanie digoksyny i itrakonazolu powodowało zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu i objawy toksyczności. Ponieważ itrakonazol może hamować działanie glikoproteiny-P, która jest odpowiedzialna za transport digoksyny z komórek cewek nerkowych do moczu, klirens nerkowy digoksyny może być zmniejszony. Podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu należy uważnie monitorować stężenie digoksyny w osoczu,
 - Produkty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, jak sildenafil i tadalafil:
Itrakonazol może powodować wzrost stężenia tych leków w osoczu i, w konsekwencji, wystąpienie działań niepożądanych.
 - Alprazolam:
Jednoczesne stosowanie itrakonazolu i alprazolamu powoduje zahamowanie klirensu alprazolamu o 60%. Zwiększone stężenie preparatu w osoczu może nasilać i przedłużać działanie nasenne i uspokajające alprazolamu.
 - Buspiron:
Jednoczesne stosowanie itrakonazolu i buspironu (podanie jednorazowej dawki) powodowało znaczące zwiększenie (19-krotne) biodostępności. Jeśli zachodzi konieczność leczenia skojarzonego, zaleca się dostosowanie dawki.
 - Inne produkty lecznicze: karbamazepina, alfentanył, brotizolam, cylostazol, dizopiramid, fentanyl, halofantryna, dożylny midazolam, ryfabutyna, ebastyna, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna
Pozostaje do ustalenia znaczenie zwiększonego stężenia oraz znaczenie kliniczne tych zmian podczas jednoczesnego stosowania.

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. Ciąża i laktacja

Itrakonazol jest przeciwwskazany podczas 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 ludzkiego. Należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania itrakonazolu i potencjalne ryzyko związane z karmieniem piersią. Jeśli są wątpliwości, pacjentka nie powinna karmić piersią

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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.

Podczas stosowania itrakonazolu należy się spodziewać, że u około 9% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. U pacjentów otrzymujących itrakonazol podczas długoterminowego (około 1 miesiąca), zwłaszcza ciągłego leczenia, częstość występowania działań niepożądanych była większa (około 15%).

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.

W klasyfikacji narządów i układów działania niepożądane podzielono według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często (1/10), Często (1/100 do <1/10), Niezbyt często (1/1000 do <1/100), Rzadko (1/10 000 do <1/1000), Bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia

Częstość nieznana: neutropenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: nadwrażliwość*

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i alergiczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: hipokaliemia, hipertriglicerydemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: parestezje, ból głowy, zawroty głowy

Często: niedoczulica

Częstość nieznana: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia

Częstość nieznana: niewyraźne widzenie i podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne

Częstość nieznana: przemijająca lub trwała utrata słuchu*

Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: zastoinowa niewydolność serca*

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, nudności

Niezbyt często: zaburzenia smaku, wzdęcia, wymioty, dyspepsja, nudności, biegunka i zaparcia

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT

Rzadko: odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Częstość nieznana: ostra niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka, łysienie, świąd

Częstość nieznana: toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: częstomocz

Częstość nieznana: nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia miesiączkowania

Częstość nieznana: zaburzenia wzwodu

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania leku:

Niezbyt często: obrzęk

Rzadko: gorączka

* patrz punkt 4.4

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu (w postaci roztworu doustnego) oceniano w pięciu otwartych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 250 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 14 lat. Pacjenci otrzymywali co najmniej jedną dawkę itrakonazolu (w postaci roztworu doustnego) w profilaktyce zakażeń grzybiczych lub w leczeniu pleśniawek jamy ustnej lub układowych zakażeń grzybiczych. Uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa. Na podstawie zbiorczych danych uzyskanych z tych badań klinicznych, bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci były wymioty (36,0%), gorączka (30,8%), biegunka (28,4%), zapalenie błon śluzowych (23,2%), wysypka (22,8%), ból brzucha (17,2%), nudności (15,6%), nadciśnienie tętnicze (14,0%) i kaszel (11,2%). Rodzaj działań niepożądanych u dzieci jest podobny do obserwowanych u dorosłych, ale częstość ich występowania jest większa u pacjentów pediatrycznych.

4.9. Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania.

Mogą wystąpić lub ulec nasileniu nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, bóle głowy i inne opisane działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Po przypadkowym przedawkowaniu, należy zastosować leczenie podtrzymujące. W ciągu pierwszej godziny po zażyciu produktu można zastosować płukanie żołądka. Jeśli właściwe, można podać węgiel aktywowany. Brak specyficznego antidotum.

Itrakonazol nie może być usunięty z ustroju za pomocą dializy.

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakologiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne tiazolu;
Kod ATC: J02A C02;

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zmniejsza syntezę ergosterolu w komórkach grzybiczych. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów o kluczowym znaczeniu dla życia tych komórek. Zmniejszenie syntezy ergosterolu jest podstawowym mechanizmem jego ostatecznego działania przeciwgrzybiczego.

Itrakonazol jest środkiem przeciwgrzybiczym z podstawionym tiazolem i jest skuteczny w zakażeniach spowodowanych przez dermatofity (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), drożdże (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., włącznie z *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenkii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, i wiele innych grzybów i drożdżaków.

Candida glabrata, *Candida tropicalis* i oporne na flukonazol izolowane szczepy *Candida* spp. często wykazują zmniejszoną wrażliwość na itrakonazol. Itrakonazol nie jest skuteczny w stosunku do *Zygomycetes* (np. *Rhizopus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Mucor* spp. i *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. i *Scopulariopsis* spp.

Dzieci i młodzież

Tolerancję i bezpieczeństwo itrakonazolu (w postaci roztworu doustnego) oceniano w otwartym, niekontrolowanym badaniu klinicznym III fazy, dotyczącym profilaktyki zakażeń grzybiczych u 103 dzieci w wieku od 0 do 14 lat z neutropenią (średnia wieku wynosiła 5 lat). Większość pacjentów (78%) była w trakcie allogenicznego przeszczepu szpiku z powodu nowotworów układu krwiotwórczego. Wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc./dobę itrakonazolu w postaci roztworu doustnego, w dawce pojedynczej lub podzielonej. Ze względu na plan badań, nie można było wyciągnąć żadnych formalnych wniosków, dotyczących skuteczności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, uznanymi za zdecydowanie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem itrakonazolu były wymioty, zaburzenia czynności wątroby i bóle brzucha.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu doustnym jest największa, jeśli kapsułki są zażywane bezpośrednio po posiłku. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje po 3-4 godzinach. Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a końcowy okres półtrwania wynosi 1,0-1,5 doby. W trakcie długoterminowego stosowania stan stacjonarny jest osiągany po 1-2 tygodniach. Stężenia itrakonazolu w stanie stacjonarnym w osoczu, występujące po 3-4 godzinach od podania, wynoszą 0,4 µg/ml (po podaniu dawki 100 mg na dobę), 1,1 µg/ml (po podaniu dawki 200 mg na dobę)

i 2,0 µg/ml (po podaniu dawki 200 mg dwa razy na dobę). Wchłanianie zależy od pH, przy czym narastanie pH treści żołądka zmniejsza szybkość wchłaniania.

Dystrybucja:

Wiązanie itrakonazolu z białkami osocza wynosi 99,8%. Stężenie itrakonazolu w pełnej krwi wynosi 60% jego stężenia w osoczu. Wychwyt itrakonazolu przez tkanki zawierające keratynę, a zwłaszcza przez skórę, jest do 4 razy większy niż przez osocze, a eliminacja jest uwarunkowana regeneracją naskórka. W odróżnieniu od stężenia w osoczu, które staje się niewykrywalne po 7 dniach od zaprzestania stosowania produktu, stężenie terapeutyczne w skórze utrzymuje się przez 2-4 tygodnie po zakończeniu 4-tygodniowej terapii. Obecność itrakonazolu w keratynie paznokci można stwierdzić już po tygodniu od rozpoczęcia terapii i utrzymuje się ona przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu 3-tygodniowej terapii. Występowanie itrakonazolu stwierdza się też w łoju skórny, a w mniejszych ilościach także w pocie.

Stężenie terapeutyczne w tkankach pochwy utrzymuje się przez 2 dni po zakończeniu leczenia w dawkach 200 mg/dobę przez 3 dni, a przez 3 dni po leczeniu dawką 200 mg podawaną rano i wieczorem przez jedną dobę.

Metabolizm:

Itrakonazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym CYP3A4, do znacznej liczby metabolitów. Jednym z metabolitów jest hydroksyitrakonazol, wykazujący *in vitro* aktywność przeciwgrzybiczą porównywalną z itrakonazolem. Stężenie przeciwgrzybicze określane w testach biologicznych jest mniej więcej 3 razy większe, niż stężenie itrakonazolu mierzone przy użyciu wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC).

Wydalanie:

Wydalanie itrakonazolu z kałem wynosi od 3 do 18% dawki. Eliminacja przez nerki stanowi mniej niż 0,03% dawki. Około 35% dawki jest wydalone w ciągu tygodnia z moczem w postaci metabolitów.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek:

Stężenie itrakonazolu w osoczu u osób z zaburzeniami czynności nerek może być subterapeutyczne (patrz punkt 4.2). Itrakonazol nie może być usunięty z ustroju za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby:

Itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. W związku z tym, końcowy okres półtrwania był znacząco wydłużony (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 14 lat z neutropenią, którym podawano 5 mg/kg mc. itrakonazolu (w postaci roztworu doustnego), raz lub dwa razy na dobę. Narażenie na itrakonazol było nieco większe u dzieci starszych (w wieku od 6 do 14 lat) w porównaniu do młodszych dzieci. U wszystkich dzieci skuteczne stężenia itrakonazolu uzyskano w ciągu 3 do 5 dni od rozpoczęcia leczenia i utrzymywały się one przez cały okres leczenia.

5.2. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne narządy docelowe dla itrakonazolu zidentyfikowane u zwierząt doświadczalnych po wielokrotnym podaniu dawek, były to: kora nadnerczy, wątroba, jednojądrzasty układ fagocytyczny oraz zaburzenia metabolizmu lipidów, występujące pod postacią kępek żółtych w wielu narządach.

Brak dowodów na działanie mutagenne itrakonazolu.

W badaniach przedklinicznych u samców szczurów występowała zwiększona częstość mięsaka tkanek miękkich, co jest przypisywane zwiększeniem przewlekłej, nie nowotworowej, reakcji zapalnej tkanki łącznej, spowodowanej zwiększeniem stężenia cholesterolu i cholesterozy tkanki łącznej.

Brak dowodów pierwotnego wpływu na płodność podczas leczenia itrakonazolem. Itrakonazol stosowany w dużych dawkach u szczurów i myszy powodował zależne od dawki zwiększenie toksyczności u ciężarnych samic, embriotoksyczność i działanie teratogenne. Teratogenność u szczurów występowała głównie pod postacią wad kręgosłupa, a u myszy - przepukliny mózgowej i przerostu języka.

Po długotrwałym stosowaniu itrakonazolu, u młodych psów obserwowano całkowite zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

W trzech badaniach toksykologicznych u szczurów itrakonazol powodował wady kości. Indukowane zmiany obejmowały zmniejszenie aktywności płytki kostnej, ścięczenie warstwy zbitej dużych kości oraz zwiększoną łamliwość kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Ziarenka cukru (sacharoza, skrobia kukurydziana)

Hypromeloza

Sorbitanu stearynian

Krzemionka koloidalna uwodniona

Kapsułka żelatynowa twarda:

Wieczko / korpus:

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVdC/Aluminium

Opakowanie zawiera 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 lub 84 kapsułki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy.

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

Pozwolenie Nr: 12086

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

10.02.2006/20.07.2011

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

11.04.2012