

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trioxal, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułki żelatynowe twarde (wielkość 0), wypełnione żółtobeżowymi kulistymi mikrogranulkami. Wieczko i część dolna kapsułki są nieprzezroczyste, barwy zielonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trioxal w postaci kapsułek twardych jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

| Zakażenia narządów płciowych | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------|
| Wskazanie | Dawkowanie | Okres stosowania |
| Kandydoza pochwy i sromu | 200 mg dwa razy na dobę lub 200 mg raz na dobę | 1 dzień lub 3 dni |

| Zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu | | |
|--|---|---|
| Wskazanie | Dawkowanie | Okres stosowania |
| Grzybica skóry | 200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę | 7 dni lub 15 dni |
| Zakażenie 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 |
| Łojotokowe zapalenie skóry (ciężkie lub nawrotowe) | 200 mg raz na dobę | 7 dni [#] |
| | [#] po upływie miesiąca jako leczenie podtrzymujące można zastosować itraconazol w dawce 200 mg na dobę przez pierwsze dwa dni w kolejnych miesiącach; czas leczenia uwarunkowany jest odpowiedzią kliniczną | |
| Kandydoza jamy ustnej | 100 mg raz na dobę | 15 dni |
| U niektórych pacjentów z osłabieniem odporności (np. u pacjentów z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządów) może wystąpić zmniejszenie biodostępności itraconazolu po doustnym podaniu produktu Trioxal, kapsułki twarde. Z tego powodu może być konieczne podwojenie dawki. | | |
| Grzybicze zapalenie rogówki | 200 mg raz na dobę | 21 dni Długość leczenia zależy od reakcji pacjenta na leczenie |

| Grzybica paznokci, wywołana przez dermatofity i (lub) drożdżaki | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Leczenie cykliczne | | | | | | | | | |
| Polega na przyjmowaniu dwóch kapsułek dwa razy na dobę (200 mg dwa razy na dobę) przez jeden tydzień. W leczeniu grzybicy paznokci rąk stosuje się dwa cykle. W leczeniu grzybicy paznokci stóp stosuje się trzy cykle. Okresy przyjmowania leku (cykle) są oddzielone trzytygodniową przerwą, w czasie której produkt nie jest przyjmowany. Reakcja na leczenie staje się widoczna po zakończeniu leczenia i odrośnięciu paznokci. | | | | | | | | | |
| Lokalizacja grzybicy paznokci | Tydzień 1. | Tydzień 2. | Tydzień 3. | Tydzień 4. | Tydzień 5. | Tydzień 6. | Tydzień 7. | Tydzień 8. | Tydzień 9. |
| Paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk | Cykl 1. | Przerwa w przyjmowaniu itraconazolu | | | Cykl 2. | Przerwa w przyjmowaniu itraconazolu | | | Cykl 3. |
| Wyłącznie paznokcie rąk | Cykl 1. | Przerwa w przyjmowaniu itraconazolu | | | Cykl 2. | | | | |

| Leczenie ciągłe | | |
|---|--------------------|------------------|
| Lokalizacja grzybicy paznokci | Dawkowanie | Okres stosowania |
| Wyłącznie paznokcie stóp lub wraz z paznokciami rąk | 200 mg raz na dobę | 3 miesiące |

Eliminacja itraconazolu 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 dwa razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane |
| Kandydoza | 100 mg do 200 mg raz na dobę | 3 tygodnie do 7 miesięcy | Zwiększyć dawkę do 200 mg dwa 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 dwa razy na dobę | 8 miesięcy | |
| Blastomikoza | od 100 mg raz na dobę do 200 mg dwa razy na dobę | 6 miesięcy | |
| Sporotrychoza limfatyczno-skórna i skórna | 100 mg raz na dobę | 3 miesiące | |
| Parakocydoidomikoza | 100 mg raz na dobę | 6 miesięcy | Brak danych dotyczących skuteczności stosowania kapsułek Trioxal w leczeniu parakocydoidomikozy 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 dane dotyczące stosowania itraconazolu u dzieci w postaci kapsułek są ograniczone. Nie zaleca się stosowania itraconazolu u dzieci, chyba że stwierdzi się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Patrz punkt 5.2.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące stosowania itraconazolu w postaci kapsułek u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie itraconazolu w postaci kapsułek u tych osób tylko, jeśli stwierdzi

się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Zasadniczo zaleca się, by podczas wyboru dawki u osób w podeszłym wieku wziąć pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz jednoczesne występowanie innych chorób lub stosowanie innych leków. Patrz punkt 5.2.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu po podaniu doustnym u pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek całkowite narażenie organizmu na itrakonazol może być mniejsze. Jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność i rozważyć możliwość modyfikacji dawki. Patrz punkt 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z produktem Trioxal niektórych leków metabolizowanych przez CYP3A4. Zwiększone stężenia tych leków w osoczu, wynikające z jednoczesnego ich stosowania z itrakonazolem, mogą nasilić lub wydłużyć zarówno ich działanie lecznicze, jak i niepożądane, do takiego stopnia, że mogą wystąpić potencjalnie ciężkie zagrożenia. Na przykład zwiększone stężenia niektórych leków w osoczu mogą spowodować wydłużenie odstępu QT i wystąpienie tachyarytmii komorowych, w tym zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* - arytmii mogącej zagrażać życiu. (Przykłady wyszczególniono w punkcie 4.5).

Produktu Trioxal kapsułki twarde nie należy stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności komór serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. congestive heart failure) lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zakażeń zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń, patrz punkt 4.4.

Stosowanie produktu Trioxal jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

Kobiety w wieku rozrodczym, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia produktem Trioxal. Stosowanie takiej metody należy kontynuować aż do momentu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Trioxal.

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 serca. Zaburzenia te ustępowały przed podaniem następnej infuzji dożylniej. Nie wiadomo czy opisywane zjawisko ma znaczenie kliniczne w odniesieniu do postaci doustnych produktu.

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

Itrakonazolu nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają ryzyka.

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. Jeśli u pacjenta występuje ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca, należy go poinformować o możliwych objawach podmiotowych i przedmiotowych. Leczenie należy prowadzić ostrożnie, obserwując szczególnie wnikliwie, czy nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Trioxal.

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowym 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 zastoinowej niewydolności serca.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie niektórych leków z itrakonazolem może skutkować zmianą skuteczności itrakonazolu i (lub) jednocześnie podawanego leku, działaniami zagrażającymi życiu i (lub) nagłym zgonem. Leki przeciwwskazane, niezalecane lub zalecane do stosowania z ostrożnością z itrakonazolem wymieniono w punkcie 4.5.

Nadwrażliwość krzyżowa

Nie są dostępne informacje dotyczące nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy itrakonazolem a innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Trioxal pacjentom z nadwrażliwością na inne leki z grupy azoli.

Neuropatia

Leczenie produktem Trioxal w postaci kapsułek twardych należy przerwać, jeśli wystąpią objawy neuropatii, którą można wiązać z przyjmowaniem produktu.

Utrata słuchu

Notowano przypadki przemijającej lub trwałej utraty słuchu u pacjentów przyjmujących itrakonazol. W kilku przypadkach pacjent jednocześnie przyjmował chinidynę, której stosowanie z itrakonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Utrata słuchu zazwyczaj ustępuje po przerwaniu terapii, ale u niektórych pacjentów się może utrzymywać.

Oporność krzyżowa

Jeśli podejrzewa się, że drożdżycy układowa jest wywołana szczepami *Candida* opornymi na flukonazol, nie można założyć, że będą one wrażliwe na itrakonazol. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem należy wykonać test wrażliwości.

Wpływ na czynność wątroby

Podczas leczenia itrakonazolem bardzo rzadko zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem. Większość z tych zaburzeń występowała u pacjentów z występującą 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. W niektórych przypadkach zaburzenia te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itrakonazolem należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza, jeśli wystąpią objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. Jeśli pacjent zgłasza takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Trioxal i przeprowadzić ocenę czynności wątroby.

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów. Zaleca się, by pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby uważnie kontrolować podczas leczenia itrakonazolem. Decydując się na rozpoczęcie leczenia itrakonazolem jednocześnie z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale CYP3A4, należy wziąć pod uwagę wydłużony czas połowicznej eliminacji, obserwowany w badaniach klinicznych po jednokrotnym podaniu itrakonazolu w postaci kapsułek u pacjentów z marskością wątroby.

U pacjentów ze zwiększoną lub nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych, czynną chorobą wątroby, a także u pacjentów, u których po zastosowaniu innych leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy stosować produktu Trioxal, chyba że występuje ciężki lub zagrażający życiu stan, a spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby lub u których wystąpiło toksyczne działanie innych leków na wątrobę (patrz punkt 5.2 *Szczególne grupy pacjentów, Pacjenci z niewydolnością wątroby*).

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest słabsze, jeśli kwaśność soku żołądkowego jest zmniejszona. U pacjentów ze zmniejszoną kwaśnością soku żołądkowego wynikającą z choroby (np. pacjenci z achlorhydrią) lub ze stosowania leków (np. pacjenci przyjmujący leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego), zaleca się podawanie produktu Trioxal z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna). Działanie przeciwgrzybicze należy kontrolować i w razie konieczności zwiększyć dawkę. Patrz punkty 4.5 i 5.2.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną odpornością

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

Stosowanie u pacjentów z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), produktu Trioxal nie zaleca się do rozpoczynania leczenia grzybic układowych bezpośrednio zagrażających życiu.

Stosowanie u pacjentów z AIDS

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

Substancje pomocnicze

Produkt Trioxal zawiera sacharozę i dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

W skład 1 kapsułki twardej wchodzi 265,3 mg sacharozy w ziarenkach, zawierających 80,0-91,5% sacharozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Itrakonazol jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Inne substancje, które albo są metabolizowane tym samym szlakiem, albo zmieniają czynność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Podobnie itrakonazol może zmieniać farmakokinetykę innych substancji metabolizowanych tym samym szlakiem. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanego jednocześnie w celu sprawdzenia sposobu jego metabolizmu oraz ewentualnej konieczności modyfikacji dawki.

Leki, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu

Leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego (np. leki zobojętniające, takie jak wodorotlenek glinu lub zmniejszające wydzielanie kwasu, takie jak antagoniści receptora H₂ i inhibitory pompy

protonowej) zaburzają wchłanianie itrakonazolu uwalnianego z kapsułek. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i itrakonazolu w kapsułkach.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem w kapsułkach:

- podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego zaleca się podawanie itrakonazolu z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna);
- zaleca się, by przyjmować leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) co najmniej 1 godzinę przed zażyciem lub 2 godziny po przyjęciu produktu Trioxal;
- podczas jednoczesnego stosowania należy kontrolować działanie przeciwgrzybicze itrakonazolu i w razie konieczności zwiększyć jego dawkę.

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z silnymi induktorami CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia biodostępności itrakonazolu i hydroksyittrakonazolu w stopniu mogącym znacznie zmniejszyć skuteczność itrakonazolu. Przykładami takich leków są:

- leki przeciwbakteryjne: izoniazyd, ryfabutyna (patrz także *Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*), ryfampicyna;
- leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina (patrz także *Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*), fenobarbital, fenytoina;
- leki przeciwwirusowe: efawirenz, newirapina.

Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 z itrakonazolem. Zaleca się, aby nie stosować tych leków przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem i w trakcie terapii itrakonazolem, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko zmniejszonej skuteczności itrakonazolu. Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się kontrolowanie działania przeciwgrzybiczego itrakonazolu i w razie konieczności – zwiększenie dawki.

Leki, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu, np.:

- leki przeciwbakteryjne: cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna;
- leki przeciwwirusowe: darunawir wzmocniony rytonawirem, fosamprenawir wzmocniony rytonawirem, indynawir, rytonawir (patrz także *Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol*).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem. Zaleca się, by dokładnie obserwować, czy u pacjentów, którzy muszą przyjmować itrakonazol jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe nasilonego lub wydłużonego działania itrakonazolu. W razie konieczności zaleca się zmniejszenie dawki i (lub) pomiary stężeń itrakonazolu w osoczu.

Leki, których stężenie w osoczu może być zwiększane przez itrakonazol

Itakonazol i jego główny metabolit - hydroksyitakonazol, mogą hamować metabolizm leków zachodzący z udziałem CYP3A4 oraz hamować białko transportowe glikoproteinę P, co może skutkować zwiększeniem w osoczu stężeń tych leków i (lub) ich czynnych metabolitów, gdy są podawane jednocześnie z itrakonazolem. To zwiększone stężenie może nasilać lub wydłużać zarówno działania terapeutyczne, jak i niepożądane tych leków. Stosowanie razem z itrakonazolem leków metabolizowanych przez CYP3A4, powodujących wydłużenie odstępu QT, może być przeciwwskazane, gdyż to połączenie może prowadzić do tachyarytmii komorowych, w tym do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* – arytmii mogącej zagrażać życiu. Po zaprzestaniu leczenia stężenie itrakonazolu zmniejsza się do prawie nieoznaczalnego w ciągu 7 do 14 dni, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. U pacjentów z marskością wątroby lub osób otrzymujących inhibitory CYP3A4 zmniejszanie się stężeń w osoczu może nawet przebiegać wolniej. Jest to szczególnie ważne, gdy rozpoczyna się stosowanie leków, których metabolizm jest zaburzany przez itrakonazol.

Leki, które wchodzą w interakcje z itrakonazolem, sklasyfikowano następująco:

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

Przykłady leków, których stężenia w osoczu mogą zwiększać się pod wpływem itrakonazolu, uszeregowane wg grup leków, z zaleceniem dotyczącym skojarzonego stosowania z itrakonazolem.

| Grupa leków | Przeciwwskazane | Niezalecane | Stosowanie z ostrożnością |
|---|---|-----------------------------------|--|
| Alfa-adrenolityki | | tamsulozyna | |
| Leki przeciwbólowe | lewacetylmadol (lewometadyl), metadon | fentanyl | alfentanyl, buprenorfina <i>iv.</i> i podjęzykowo, oksykodon |
| Leki przeciwarytmiczne | dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, chinidyna | | digoksyna |
| Leki przeciwbakteryjne | | ryfabutyna ^a | |
| Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne | | rywaroksaban | kumaryny, cylostazol, dabigatran |
| Leki przeciwpadaczkowe | | karbamazepina ^a | |
| Leki przeciwcukrzycowe | | | repaglinid, saksagliptyna |
| Leki przeciwwrobacze i przeciwpiętosiakowe | halofantryna | | prazykwantel |
| Leki przeciwhistaminowe | astemizol, mizolastyna, terfenadyna | | ebastyna |
| Leki przeciwmigrenowe | alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina, metyloergometryna (metyloergonowina) | | eletryptan |
| Leki przeciwnowotworowe | irynotekan | dasatynib, nilotynib, trabectedin | bortezomib, busulfan, docetaksel, erlotynib, iksabepilon, lapatynib, |

| Grupa leków | Przeciwwskazane | Niezalecane | Stosowanie z ostrożnością |
|---|---|-------------|--|
| | | | trymetreksat, alkaloidy barwinka |
| Leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i nasenne | lurazydon, midazolam podawany doustnie, pimozyd, sertyndol, triazolam | | alprazolam, arypiprazol, brotyzolam, buspiron, haloperydol, midazolam <i>iv.</i> , perospiron, kwetiapina, ramelteon, rysperydon |
| Leki przeciwwirusowe | | | marawirok, indynawir ^b , rytonawir ^b , sakwinawir |
| Beta-adrenolityki | | | nadolol |
| Antagoniści wapnia | beprydyl, felodypina, lerkanidypina, nizoldypina | | inne dihydropirydyny, w tym werapamil |
| Leki działające na układ krążenia, różne | iwabradyna, ranolazyna | aliskiren | |
| Diuretyki | eplerenon | | |
| Leki żołądkowo-jelitowe | cyzapryd | | aprepitant, domperydon |
| Leki immunosupresyjne | | ewerolimus | budezonid, cyklezonid, cyklosporyna, deksametazon, flutykazon, metyloprednizolon, syrolimus (czyli rapamycyna), takrolimus, temsyrolimus |
| Leki zmniejszające stężenie lipidów | lowastatyna, symwastatyna | | atorwastatyna |
| Leki działające na układ oddechowy | | salmeterol | |
| Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe i inne odpowiednie leki przeciwdepresyjne | | | reboksetyna |
| Leki urologiczne | | wardenafil | fezoterodyna, imidafenacyna, sildenafil, solifenacyna, tadalafil, tolterodyna |
| Inne leki | kolchicyna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby | kolchicyna | alitretnoina (postać doustna), cynakalcet, mozawaptan, tolwaptan |

| Grupa leków | Przeciwwskazane | Niezalecane | Stosowanie z ostrożnością |
|---|-----------------|-------------|---------------------------|
| ^a Patrz również: <i>Leki, które mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu w osoczu</i> ^b Patrz również: <i>Leki, które mogą zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu</i> | | | |

Leki, których stężenie w osoczu może zmniejszać itrakonazol

Jednoczesne podawanie itrakonazolu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym - meloksykaniem, może zmniejszać jego stężenie w osoczu. Zaleca się ostrożne stosowanie meloksykamu w skojarzeniu z itrakonazolem oraz monitorowanie działania tych leków i działań niepożądanych. Gdy meloksykam jest podawany razem z itrakonazolem, zaleca się zmodyfikowanie w razie konieczności jego dawki.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Trioxal nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia, w których spodziewana korzyść dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ itrakonazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dostępne dane dotyczące stosowania itrakonazolu w czasie ciąży są ograniczone. 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, a także aberracje chromosomalne i wielorakie wady rozwojowe. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad a stosowaniem itrakonazolu nie został ustalony.

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

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym, leczone produktem leczniczym Trioxal, powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu stosowania tego produktu.

Karmienie piersią

Do mleka ludzkiego przenika niewielka ilość itrakonazolu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić oczekiwane korzyści ze stosowania produktu Trioxal w stosunku do ryzyka związanego z karmieniem piersią. W razie wątpliwości pacjentka nie powinna karmić piersią w okresie leczenia.

Płodność

Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas przyjmowania itrakonazolu mogą wystąpić takie działania niepożądane, jak: zawroty głowy, zaburzenia widzenia i utrata słuchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są zdarzeniami niepożądanymi, które powiązano ze stosowaniem itrakonazolu, w oparciu o kompleksową ocenę dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych. Nie można wiarygodnie ustalić związku przyczynowego ze stosowaniem itrakonazolu, w odniesieniu do poszczególnych przypadków. Ze względu na to, że badania kliniczne przeprowadzane są w bardzo zmiennych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych, obserwowanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego, nie powinna być bezpośrednio porównana do częstości występowania działań niepożądanych wykazanych w badaniach klinicznych innego produktu leczniczego oraz nie musi odpowiadać częstości występowania takich działań obserwowanych w praktyce klinicznej.

Dane uzyskane podczas badań klinicznych

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu, kapsułki, oceniano u 8499 pacjentów biorących udział w 107 otwartych badaniach klinicznych i badań z podwójnie ślełą próbą. Z 8499 pacjentów przyjmujących itrakonazol, kapsułki, 2104 pacjentów przyjmowało produkt w trakcie badań z podwójnie ślełą próbą. Każdy z 8499 pacjentów otrzymał co najmniej jedną dawkę itrakonazolu, kapsułki, w leczeniu grzybicy skóry lub grzybicy paznokci i dostarczył danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane stwierdzone u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych w trakcie badań klinicznych produktem zawierającym itrakonazol w postaci kapsułek.

| Tabela 1. Działania niepożądane stwierdzone u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych produktem zawierającym itrakonazol w trakcie 107 badań klinicznych | |
|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane | Itrakonazol, w postaci kapsułek % (n=8499) |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy | 1,6 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Nudności | 1,6 |
| Ból brzucha | 1,3 |

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane stwierdzone u $< 1\%$ pacjentów leczonych w trakcie badań klinicznych produktem zawierającym itrakonazol w postaci kapsułek.

| Tabela 2. Działania niepożądane stwierdzone u $< 1\%$ pacjentów leczonych produktem zawierającym itrakonazol, kapsułki, w trakcie 107 badań klinicznych | |
|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Zapalenie błony śluzowej nosa | |
| Zapalenie zatok | |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Leukopenia | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Nadwrażliwość | |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Zaburzenia smaku | |
| Niedoczulica | |
| Parestezje | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Szumy uszne | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Zaparcie | |
| Biegunka | |
| Niestrawność | |

| |
|--|
| Wzdęcia |
| Wymioty |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych |
| Zaburzenia czynności wątroby |
| Hiperbilirubinemia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej |
| Świąd |
| Wysypka |
| Pokrzywka |
| Zaburzenia nerek i dróg żółciowych |
| Wielomocz |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi |
| Zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia miesiączkowania |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |
| Obrzęk |

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania kapsułek z itrakonazolem oceniono u 165 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat, biorących udział w 14 badaniach klinicznych (4 badania z kontrolą placebo i z podwójnie ślełą próbą, 9 badań otwartych oraz 1 badanie obejmujące fazę otwartą z następującą po niej fazą podwójnie ślepej próby). Pacjenci z tej grupy otrzymali co najmniej jedną dawkę itrakonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych i dostarczyli danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Na podstawie uzyskanych z tych badań klinicznych łącznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: ból głowy (3,0%), wymioty (3,0%), ból brzucha (2,4%), biegunka (2,4%), zaburzenia czynności wątroby (1,2%), niedociśnienie tętnicze (1,2%), nudności (1,2%) oraz pokrzywka (1,2%). Charakter działań niepożądanych jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, jednak częstość występowania u dzieci i młodzieży jest większa.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu itrakonazolu do obrotu

Działania niepożądane stwierdzone po raz pierwszy po wprowadzeniu itrakonazolu do obrotu w odniesieniu do wszystkich postaci farmaceutycznych przedstawiono w Tabeli 3.

Częstość i uporządkowanie grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA:

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

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych uzyskano na podstawie doniesień spontanicznych.

| | |
|--|--|
| Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu itrakonazolu do obrotu wg kategorii częstości na podstawie doniesień spontanicznych | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zespół choroby posurowiczej, obrzęk naczyń ruchomych, reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | hipertriglicydemia |
| Zaburzenia oka | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zaburzenia widzenia (w tym podwójne i niewyraźne widzenie) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | przemijająca lub trwała utrata słuchu |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia serca | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zastoinowa niewydolność serca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | duszność |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków zgonów z powodu ostrej niewydolności wątroby) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie, nadwrażliwość na światło |
| Badania laboratoryjne | |
| <i>Bardzo rzadko</i> | zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zasadniczo objawy niepożądane stwierdzane po przedawkowaniu są zbieżne z działaniami niepożądanymi notowanymi podczas leczenia itrakonazolem (patrz punkt 4.8).

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Można podać węgiel aktywny, 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: J02AC02

Itrakonazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania.

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zaburza syntezę ergosterolu w komórkach grzybów. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zakłócenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie działanie przeciwgrzybicze.

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zastosowany w stężeniach zwykle $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym:

dermatofitów (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); drożdżaków (*Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.* w tym *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* oraz różnych innych drożdżaków i grzybów.

Spośród drożdżaków *Candida spp.* najmniej wrażliwe na działanie itrakonazolu są *Candida krusei*, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis*, przy czym niektóre z wyodrębnionych szczepów wykazują 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.*

Oporność na azole rozwija się powoli i jest często wynikiem kilku mutacji genetycznych. Obserwowanymi mechanizmami są wzmożona ekspresja genu ERG11, który koduje enzym docelowy 14- α -demetylazę, punktowe mutacje w ERG11 prowadzące do zmniejszenia docelowego powinowactwa i (lub) wzmożona ekspresja białka transportowego, co skutkuje zwiększeniem aktywnego wypływu z komórki. Oporność krzyżową pomiędzy azolami obserwowano w *Candida spp.*, chociaż oporność na jeden lek z grupy niekoniecznie świadczy o oporności na pozostałe azole. Stwierdzano odporne na itrakonazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Maksymalne stężenie itrakonazolu w osoczu występuje od 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Farmakokinetyka itrakonazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty zwykle w ciągu około 15 dni, z wartościami C_{max} wynoszącymi 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ i 2,0 $\mu\text{g/ml}$ po doustnym podaniu dawek odpowiednio 100 mg raz na dobę, 200 mg raz na dobę i 200 mg dwa razy na dobę. Końcowy okres półtrwania itrakonazolu zasadniczo mieści się w przedziale od 16 do 28 godzin po podaniu pojedynczej dawki i zwiększa się do 34-42 godzin po podaniu dawek wielokrotnych. Po przerwaniu stosowania leku, w ciągu 7 do 14 dni, stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się do wartości prawie niewykrywalnych, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. Średni całkowity klirens osoczowy itrakonazolu po podaniu dożylnym wynosi 278 ml/min. Podczas podawania dużych dawek klirens itrakonazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątrobowego.

Wchłanianie

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

Wchłanianie itrakonazolu w kapsułkach jest zmniejszone u pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej) oraz u pacjentów z achlorhydrią wywołaną przez niektóre choroby (patrz punkty 4.4 i 4.5). U tych pacjentów obserwuje się zwiększone wchłanianie itrakonazolu po podaniu na czczo, jeśli itrakonazol podawany jest z kwaśnym napojem (np. typu „cola” niedietetyczna). Gdy itrakonazol podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z niedietetyczną colą, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora H_2 , jego wchłanianie było podobne jak po podaniu samego itrakonazolu (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, zwłaszcza z albuminami (metabolit hydroksylowany – w 99,6%). Itrakonazol wykazuje również wyraźne powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% substancji czynnej występuje w osoczu w postaci wolnej. Pozorna objętość dystrybucji

itakonazolu 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 stężenia w osoczu, a wychwyty itakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są dużo mniejsze niż w osoczu, ale wykazano skuteczność w zakażeniach występujących w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Metabolizm

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

Eliminacja

Itrakonazol jest wydalany głównie w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (35%) i z kałem (54%) w ciągu tygodnia po podaniu roztworu doustnego. Wydalanie itakonazolu i jego czynnego metabolitu – hydroksyitakonazolu przez nerki stanowi mniej niż 1% dawki dożyłnej. Po doustnym podaniu dawki z substancją czynną znakowaną promieniotwórczo stwierdzono, że wydalanie leku z kałem w postaci niezmienionej wynosi od 3 do 18% dawki.

Ponieważ wydaje się, że redystrybucja itakonazolu z tkanek zrogowaciałych jest pomijalna, eliminacja leku z tych tkanek zależy od regeneracji naskórka. W przeciwieństwie do stężenia w osoczu, terapeutyczne stężenie itakonazolu w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po zakończeniu czterotygodniowej kuracji. Już po tygodniu leczenia wykrywa się itakonazol 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. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 6 zdrowych pacjentów i 12 pacjentów z marskością wątroby, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg itakonazolu w kapsułkach. Stwierdzono znaczące zmniejszenie średniego C_{max} (47%) i dwukrotne zwiększenie czasu półtrwania eliminacji (37 ± 17 godzin vs. 16 ± 5 godzin) itakonazolu u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże całkowite narażenie na działanie itakonazolu, obliczone na podstawie wartości AUC, było podobne u pacjentów z marskością wątroby i u osób zdrowych. Brak danych dotyczących długotrwałego leczenia itakonazolem pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg itakonazolu (4 tabletki po 50 mg) zostało przeprowadzone z udziałem 3 grup pacjentów z niewydolnością nerek (mocznica: n=7; hemodializa: n=7 i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa: n=5). U pacjentów z mocznicą ze średnią wartością klirensu kreatyniny wynoszącą $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, ogólny wpływ na organizm określony na podstawie AUC, był nieznacznie zmniejszony w porównaniu z prawidłowymi parametrami populacyjnymi. Badanie to nie wykazało żadnego znamionnego wpływu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej na farmakokinetykę itakonazolu (T_{max} , C_{max} i $AUC_{0-8 \text{ h}}$). Profile zależności stężenia w osoczu od czasu wykazały duże zróżnicowanie międzypersoniczne we wszystkich trzech grupach.

Po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej, średnie końcowe okresy półtrwania itakonazolu u pacjentów z lekkimi (określonymi w tym badaniu jako $CrCl$ 50-79 ml/min), umiarkowanymi (określonymi w tym badaniu jako $CrCl$ 20-49 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi w tym badaniu jako $CrCl$ <20ml/min) były podobne do średnich końcowych okresów półtrwania itakonazolu u zdrowych osób (zakres średnich 42-49 godzin vs 48 godzin, odpowiednio u pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych osób). Całkowite narażenie organizmu na itrakonazol, określone na podstawie AUC, było mniejsze u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, odpowiednio o około 30% i 40%, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dializa nie miała żadnego wpływu na okres półtrwania ani na klirens itrakonazolu lub hydroksyitakonazolu. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania itrakonazolu w populacji dzieci i młodzieży są ograniczone. Badania kliniczne farmakokinetyki, z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 5 miesięcy do 17 lat, przeprowadzono z użyciem itrakonazolu w postaci kapsułek, roztworu doustnego i w postaci do podawania dożylnego. Poszczególne dawki itrakonazolu w postaci kapsułek i roztworu doustnego wynosiły od 1,5 do 12,6 mg/kg mc. na dobę, podawano raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylny w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w jednorazowej infuzji dożylny lub w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w infuzji raz lub dwa razy na dobę. Jeśli taką samą dawkę dobową, podawano dwa razy na dobę lub raz na dobę, skoki stężeń były porównywalne do występujących po podaniu pojedynczej dawki dobowej u dorosłych. Wartość AUC itrakonazolu i całkowity klirens w odniesieniu do masy ciała nie zależały od wieku. Odnotowano natomiast słaby związek pomiędzy wiekiem a objętością dystrybucji itrakonazolu, C_{max} i końcowym stopniem eliminacji. Pozorny klirens itrakonazolu i objętość dystrybucji wydawały się być zależne od masy ciała.

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 zaburzenia metabolizmu lipidów w różnych narządach w postaci komórek piankowych.

Podczas stosowania dużych 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 czynności 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 mięsnych.

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 zbitnej kości długich oraz zwiększenie łamliwości kości.

Rakotwórczość i mutagenność

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 się stężenia cholesterolu i odkładania się cholesterolu w tkance łącznej. Brak danych świadczących o mutagennym działaniu itrakonazolu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Po podaniu w dużych dawkach u szczurów i myszy itrakonazol wywoływał zależny od dawki wzrost działania toksycznego u samic, embriotoksyczność i teratogenność. Działanie teratogenne u szczurów objawiało się powstawaniem dużych wad układu kostnego, natomiast u myszy prowadziło do powstawania przepuklin mózgowych i makroglosji (przerost masy języka).

Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu itrakonazolu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana, woda oczyszczona)

Poloksamer 188

Hypromelozą

Poloksamer 188 (mikronizowany)

Skład otoczki kapsułki

Indygokarmina (E132)

Żółcień chinolinowa (E104)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 4, 14, 15, 28 i 84 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10538

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.07.2012 r.

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