

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itragen

100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka zawiera 100 mg itrakonazolu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Podłużne, czerwone kapsułki z twardej żelatyny (wielkość 0)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Kandydoza sromu i pochwy,
 - Kandydoza jamy ustnej, grzybice skóry (np. grzybica tułowia, grzybica podudzi, grzybica stóp, grzybica dłoni), grzybice paznokci (wywołane przez dermatofity i drożdżaki) oraz łupież pstry.
 - Sporotrychoza limfatyczno-skórna, parakokcydioidomikoza, blastomikoza (u osób z prawidłową odpornością) oraz histoplazmoza.
 - Itrakonazol może być stosowany w leczeniu pacjentów z ogólnoustrojową aspergilozą, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na odpowiednie leczenie amfoterycyną B.
- Podczas przepisywania leków przeciwgrzybiczych należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Itrakonazol kapsułki przeznaczone są do stosowania doustnego.

Kapsułki należy przyjmować bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości.

Dawka zalecana dla dorosłych i młodzieży:

- Kandydoza sromu i pochwy: 200 mg rano i 200 mg wieczorem przez 1 dobę.
- Kandydoza jamy ustnej: 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.
- Grzybica tułowia, grzybica podudzi: 100 mg raz na dobę przez 2 tygodnie.
- Grzybica stóp, grzybica dłoni: 100 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
- Łupież pstry: 200 mg raz na dobę przez 1 tydzień.

- Grzybica paznokci:

• Terapia pulsowa

jeden puls obejmuje podawanie dwóch kapsułek dwa razy na dobę przez jeden tydzień (400 mg na dobę), po czym następuje okres trzech tygodni bez leczenia.

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

• Leczenie ciągłe

Dwie kapsułki (200 mg na dobę) jeden raz na dobę przez 3 miesiące.

Skutki leczenia będą widoczne również po zakończeniu stosowania leku, w miarę wzrostu paznokcia.

- Sporotrychoza limfatyczno-skórna*: 100 mg jeden raz na dobę przez 3 miesiące.
- Parakokcydiomikoza*: 100 mg jeden raz na dobę przez 6 miesięcy.
- Blastomikoza*: 100 mg jeden raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy.
- Histoplazmoza*: 200 mg jeden raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę przez 8 miesięcy.
- Aspergiloza inwazyjna: początkowa dawka 200 mg trzy razy na dobę przez 4 dni, a następnie 200 mg dwa razy na dobę do uzyskania ujemnego wyniku posiewu lub ustąpienia zmian chorobowych (przez okres 2 do 5 miesięcy) lub do ustąpienia neutropenii.

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

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

Dzieci (poniżej 12 roku życia):

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

Osoby w podeszłym wieku:

Dane dotyczące stosowania itraconazolu u osób w podeszłym wieku są ograniczone, z tego powodu nie zaleca się jego stosowania, o ile potencjalne korzyści nie przeważają nad możliwym ryzykiem.

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

Niewydolność nerek:

Dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu doustnym może być zmniejszona u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy wówczas rozważyć modyfikację dawkowania leku. Może być konieczne monitorowanie stężenia leku w osoczu. Itrakonazol nie jest usuwany metodą dializy (patrz punkt 4.4).

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego:

Wchłanianie itrakonazolu jest zmniejszone w przypadku obniżonej kwaśności soku żołądkowego.

Informacje o pacjentach z achlorhydrią i pacjentach ze zmniejszonym wydzielaniem soku żołądkowego lub pacjentach przyjmujących preparaty zobojętniające kwas (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Itrakonazol jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na itrakonazol lub inne podobne związki z grupy azoli oraz na którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu.
- jednoczesnego stosowania terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, chinidyny, pimozydu, mizolastyny, dofetylidu, inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4, takie jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna, triazolam i stosowany doustnie midazolam.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania itrakonazolu istnieje możliwość wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

- na wchłanianie itrakonazolu z preparatu Itragen 100 mg kapsułki ma wpływ obniżone pH w żołądku. Pacjenci przyjmujący leki wiążące kwas solny (np. wodorotlenek glinu) muszą przyjmować je co najmniej dwie godziny po przyjęciu itrakonazolu. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz pacjentom przyjmującym inhibitory wydzielania kwasu solnego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej) zaleca się przyjmowanie preparatu Itragen 100 mg kapsułki razem z napojem gazowanym o niskim pH.
- u pacjentów leczonych przez okres ponad jednego miesiąca zalecana jest kontrola czynności wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach w trakcie leczenia itrakonazolem występowało ciężkie działanie toksyczne leku na wątrobę, w tym kilka przypadków ostrej niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu. W większości przypadków dotyczyło to pacjentów z uprzednio występującymi chorobami wątroby, którzy byli leczeni ze wskazań ogólnoustrojowych, mieli inne ciężkie schorzenia i (lub) przyjmowali inne leki hepatotoksyczne. U niektórych pacjentów nie występowały żadne istotne czynniki ryzyka chorób wątroby. Niektóre z tych przypadków wystąpiły już w pierwszym miesiącu leczenia, a kilka nawet w pierwszym tygodniu leczenia. Należy rozważyć monitorowanie czynności

wątroby u pacjentów często leczonych itrakonazolem. Pacjentów należy także poinstruować, aby natychmiast zgłaszali swojemu lekarzowi objawy zapalenia wątroby, takie jak jadłowstręt, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha oraz ciemna barwa moczu. U tych pacjentów należy natychmiast przerwać leczenie oraz monitorować czynność wątroby.

Itrakonazolu nie należy przepisywać pacjentom z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby lub podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, ani pacjentom u których wystąpiła reakcja hepatotoksyczności po zastosowaniu innych leków. W razie decyzji o podjęciu długotrwałego leczenia konieczna jest kontrola aktywności enzymów wątrobowych w trakcie leczenia.

- długotrwałe leczenie (dłuższe niż 6 miesięcy lub łącznie powyżej 6 miesięcy) nie jest zalecane, z wyjątkiem sytuacji, w których nie ma innego sposobu leczenia.
- dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu doustnym jest niższa u niektórych pacjentów z niewydolnością nerek. Należy wziąć pod uwagę modyfikację dawkowania leku.
- niewydolność wątroby: itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Okres półtrwania itrakonazolu jest niekiedy dłuższy u pacjentów z marskością wątroby. Dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu doustnym jest niższa u pacjentów z marskością wątroby. Należy wziąć pod uwagę modyfikację dawkowania preparatu.
- dostępność biologiczna itrakonazolu może być zmniejszona u niektórych pacjentów z obniżoną odpornością, intensywnie leczonych chemioterapeutykami i antybiotykami. Z tego powodu, u tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia itrakonazolu w osoczu i w razie potrzeby zwiększenie dawki leku.
- w badaniu, w którym itrakonazol podawano dożylnie zdrowym osobom, obserwowano przemijające, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zaburzenia te ustępowały przed podaniem następnego wlewu dożylnego leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji dla preparatów doustnych jest nieznane.
- wydaje się, że itrakonazol wykazuje ujemne działanie inotropowe, co ma związek z doniesieniami o występowaniu niewydolności serca. Itrakonazolu nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca występującą obecnie lub w wywiadzie, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania. Podczas oceny korzyści i ryzyka, należy uwzględnić takie indywidualne czynniki, jak nasilenie leczonej choroby, dawkowanie leku oraz indywidualne czynniki ryzyka niewydolności serca. Te czynniki ryzyka obejmują choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna i choroby zastawek serca, ciężkie choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek oraz inne choroby przebiegające z obrzękami. Pacjentów tych należy poinformować o objawach niewydolności serca oraz leczyć ostrożnie i obserwować, czy w czasie leczenia nie występują u nich objawy niewydolności serca. W przypadku wystąpienia takich objawów należy przerwać podawanie itrakonazolu.
- należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania itrakonazolu i leków blokujących kanał wapniowy (patrz punkt 4.5)

- itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP 3A4. Stosowanie leku razem z substancjami metabolizowanymi przez ten cytochrom (CYP 3A4) może prowadzić do istotnych klinicznie interakcji (patrz punkt. 4.5). Równoczesne stosowanie itrakonazolu z alkaloidami sporyszu, takimi jak ergotamina może, ze względu na hamowanie CYP 3A4 przez itrakonazol, prowadzić do podwyższenia stężenia tych alkaloidów. Może to prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia sporyszem.
- nie wiadomo czy jest możliwe występowanie nadwrażliwości krzyżowej na itrakonazol i inne azolowe leki przeciwgrzybicze. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas przepisywania itrakonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne pochodne azolowe.
- dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu u dzieci są ograniczone. Z tego powodu nie należy stosować preparatu Itragen 100 mg kapsułki u dzieci z wyjątkiem przypadków, w których potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.
- z powodu ryzyka uszkodzenia płodu, kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące itrakonazol powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji aż do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu leczenia.
- w razie wystąpienia neuropatii mogącej mieć związek z itrakonazolem należy przerwać leczenie.
- itrakonazolu nie należy stosować w okresie 2 tygodni od odstawienia induktorów enzymatycznych cytochromu CYP 3A4 (ryfampicyny, ryfabutyny, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, preparatów dziurawca). Stosowanie itrakonazolu z którymś z wyżej wymienionych leków może prowadzić do zmniejszenia stężenia itrakonazolu w osoczu, a co za tym idzie - do niepowodzenia leczenia.
- nie należy zakładać, że oporne na flukonazol szczepy *Candida* spp. będą wrażliwe na itrakonazol. Przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem najlepiej wykonać test wrażliwości.
- preparat zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi, wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy, czy niedobór sacharazy i izomaltazy nie powinni go stosować.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na itrakonazol:

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP 3A4.

Induktory CYP3A4:

Badania interakcji prowadzono z ryfampicyną, ryfabutyną i fenytoiną, które są silnymi induktorami CYP 3A4. Dostępność biologiczna itrakonazolu i hydroksyittrakonazolu zmniejszała się do tego stopnia, że ich skuteczność może być znacząco niższa. Podawanie itrakonazolu razem z silnymi induktorami aktywności enzymu nie jest zalecane. Podobnych efektów należy oczekiwać podczas stosowania innych induktorów enzymatycznych, takich jak karbamazepina, fenobarbital czy

izoniazyd. Itrakonazolu nie należy podawać w okresie dwóch tygodni od odstawienia jakiegokolwiek leku indukującego CYP3A4.

Inhibitory CYP 3A4:

Ponieważ itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, silne inhibitory tego enzymu mogą zwiększać dostępność biologiczną leku. Należą do nich na przykład: rytonawir, indynawir, sakwinawir, syldenafil, tadalafil, niektóre leki przeciwnowotworowe, syrolimus, klarytromycyna i erytromycyna. Przy jednoczesnym stosowaniu z syldenofilem zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg.

Omeprazol:

Podczas stosowania itrakonazolu z omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) narażenie na itrakonazol było zmniejszone o 65%. Taka interakcja to prawdopodobnie skutek zmniejszonego wchłaniania, które zależy od pH. Należy przypuszczać, że inne inhibitory pompy protonowej będą oddziaływać podobnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków:

Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP 3A4 i hamuje metabolizm leków, które są substratami tego enzymu. Itrakonazol jest też silnym inhibitorem glikoproteiny P (gp-P). Jednoczesne podawanie itrakonazolu z lekami, które są substratami CYP3A4 i (lub) gp-P może prowadzić do nasilenia i wydłużenia ich działania oraz podwyższenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie następujących leków:

Terfenadyna, astemizol, pimozyd, cyzapryd, triazolam, doustnie stosowany midazolam, dofetylid, mizolastyna i chinidyna, gdyż ich jednoczesne podawanie może doprowadzić do zwiększenia stężeń w osoczu, co z kolei może wywołać wydłużenie odstępu QTc, a w rzadkich przypadkach wystąpienie zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP 3A4, takie jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna (patrz punkt 4.3). Informacje o interakcjach z alkaloidami sporyszu: patrz punkt 4.4.

Stosowanie jednocześnie z poniższymi lekami może wymagać modyfikacji dawek:

Należy zachować ostrożność podając itrakonazol razem z innymi substratami CYP 3A4. Stężenia w osoczu, działanie terapeutyczne lub niepożądane podawanego równolegle leku należy monitorować i w razie konieczności zmodyfikować dawkę. Należy zaznaczyć, że poniższa lista jest niekompletna, a itrakonazol może wchodzić w interakcje także z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP 3A4. Leki blokujące kanał wapniowy metabolizowane przez CYP 3A4 (dihydropirydyny, werapamil).

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Itrakonazol może nasilać działanie warfaryny. Zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego podczas stosowania tych leków w skojarzeniu.

Inhibitory proteazy wirusa HIV, takie jak rytonawir, indynawir, sakwinawir:

Ze względu na fakt, że inhibitory proteazy wirusa HIV są metabolizowane głównie przez CYP 3A4, podczas jednoczesnego stosowania należy spodziewać się podwyższonych stężeń tych leków w osoczu.

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, takie jak sildenafil i tadalafil:

Itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków w osoczu, a w konsekwencji także ich działania niepożądane.

Niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak alkaloidy barwinka, busulfan, docetaksel i trimetrexat:

Itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Klirens busulfanu zmniejszył się o 20% podczas jednoczesnego podawania.

Niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus, syrolimus:

Itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków w osoczu, a w konsekwencji także ich działania niepożądane. Podczas podawania razem z itrakonazolem należy kontrolować stężenia cyklosporyny, takrolimusu i syrolimusu w osoczu.

Digoksyna:

Wiadomo, że itrakonazol hamuje glikoproteinę P. Jednoczesne podawanie itrakonazolu z digoksyną prowadzi do wzrostu stężenia digoksyny w osoczu i objawów zatrucia digoksyną. Sugerowano, że jest to wynikiem zmniejszenia wydalania digoksyny z moczem, gdyż itrakonazol może hamować działanie glikoproteiny P, która transportuje digoksynę z komórek kanalików nerkowych do moczu. Podczas jednoczesnego podawania digoksyny z itrakonazolem należy ściśle monitorować stężenia tego glikozydu w osoczu.

Deksametazon:

Itrakonazol zmniejsza wydalanie podanego dożylnie deksametazonu o 68%.

Metylprednizolon:

Itrakonazol hamuje metabolizm metyloprednizolonu. Obserwowano czterokrotne zwiększenie narażenia i dwukrotne – okresu półtrwania. Jeśli nie dostosuje się dawek, istnieje ryzyko posteroïdowych objawów niepożądanych, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania.

Alprazolam:

Jednoczesne podawanie itrakonazolu i alprazolamu prowadzi do 60% zmniejszenia wydalania alprazolamu. Zwiększenie stężeń w osoczu może też nasilać i wydłużać działanie nasenne i uspokajające.

Buspiron:

Jednoczesne podawanie itrakonazolu i buspironu (w pojedynczej dawce doustnej) prowadziło do znaczącego (19-krotnego) zwiększenia biodostępności. W razie konieczności jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się modyfikację dawek.

Inne: alfentanyl, brotizolam, karbamazepina, cylostazol, dizopiramid, ebastyna, eletryptan, halofantryna, midazolam podawany dożylnie, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna.

Znaczenie wzrostu stężeń i związek kliniczny tych zmian podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem pozostaje do ustalenia.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące krótkotrwałego stosowania itrakonazolu u kobiet w ciąży nie wskazują jak dotąd na istnienie szkodliwego wpływu leku. Brak udokumentowanych danych dotyczących długotrwałego stosowania leku w czasie ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwość itrakonazolu (patrz punkt 5.3). Dlatego też preparatu nie należy stosować w ciąży jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Itrakonazol przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia itrakonazolem.

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

Brak danych dotyczących wpływu itrakonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas stosowania itrakonazolu mogą wystąpić u około 9% pacjentów. Podczas długotrwałego stosowania leku (około 1 miesiąca) częstość występowania działań niepożądanych jest wyższa (około 15%). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane ze stosowaniem itrakonazolu dotyczyły układu pokarmowego, wątroby i skóry. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane zostały uporządkowane według częstości występowania: rzadkie ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$); bardzo rzadkie ($< 0,01\%$), łącznie z pojedynczymi przypadkami. Na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku na rynek zgłoszono następujące objawy niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipokaliemia, hipertriglicerydemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: neuropatia obwodowa, bóle i zawroty głowy

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zastoinowa niewydolność serca

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: obrzęk płuc

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo rzadko: ból brzucha, wymioty, niestrawność, nudności, biegunka i zaparcie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: ostra, prowadząca do zgonu niewydolność wątroby, ciężkie działanie hepatotoksyczne, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, łysienie, wysypka i świąd skóry

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: obrzęki

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania są nieznane. W przypadku przedawkowania należy podać pacjentowi coś do picia i starać się wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka, po którym należy podać węgiel aktywowany i środek przeczyszczający. Nie jest znane swoiste antidotum. Itrakonazol nie jest usuwany podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.

Kod ATC : J02A C02

Właściwości ogólne

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

Mechanizm działania

Itrakonazol hamuje biosyntezę ergosterolu, najważniejszego sterolu błony komórkowej drożdżaków i grzybów, zazwyczaj w stężeniu pomiędzy ≤ 0.025 i $0.8 \mu\text{g/ml}$. Powoduje to zmiany przepuszczalności i składu lipidów i błony komórkowej.

Mikrobiologia

Poniższe drobnoustroje są wrażliwe na itraconazol:

- Dermatofity (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*)
- Drożdżaki (*Candida albicans* oraz inne *Candida spp.*, *Pityrosporum ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*)
- *Aspergillus fumigatus* oraz inne *Aspergillus spp.*
- Grzyby dimorficzne: *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*.

Candida glabrata i *Candida tropicalis* zwykle są najmniej wrażliwymi drożdżakami i niektóre wyizolowane szczepy wykazują *in vitro* zdecydowaną oporność na itraconazol.

Najważniejszymi gatunkami grzybów, których wzrost nie jest hamowany przez itraconazol są Zygomycetes (np. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* i *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* oraz *Scopulariopsis spp.*

Na wrażliwość *in vitro* wpływa ilość materiału inokulacyjnego, temperatura inkubacji, faza wzrostu grzyba, a zwłaszcza użyte podłoże hodowli. Z tego powodu obserwuje się znaczne różnice MIC.

Inne informacje

Oporność na azole rozwija się wolno i często jest wynikiem kilku mutacji genetycznych. Opisano kilka mechanizmów oporności. Jeden z mechanizmów polega na obniżonym powinowactwie 14 α -demetylasy do azoli. Może to wynikać z nadekspresji lub mutacji punktowej w ERG11, genie kodującym 14 α -demetylazę. Najczęściej oporność na azole wynika z ekspresji układów wypompowujących lek z komórek grzyba. Nie wydaje się, aby grzyby mogły przekazywać geny oporności z jednego nie spokrewnionego organizmu do drugiego i często izolaty kliniczne nie są do siebie podobne pod względem genetycznym. Zjawisko oporności wśród grzybów prawdopodobnie nie prowadzi do zmniejszenia wrażliwości na leki przeciwgrzybicze na dużą skalę, jak ma to miejsce w przypadku oporności bakterii. Opisuje się występowanie oporności krzyżowej pomiędzy azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi wśród pacjentów z kliniczną opornością na klotrimazol. Wielokrotne zwiększenie wartości MIC dla itraconazolu obserwowano do tej pory jedynie wśród laboratoryjnie wyselekcjonowanych mutantów *Aspergillus fumigatus*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Maksymalne stężenie substancji czynnej w osoczu jest osiągane w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym itraconazolu wynosi 55%. Maksymalna dostępność biologiczna jest osiągana po podaniu doustnym itraconazolu bezpośrednio po posiłku.

Dystrybucja

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%. We krwi 5% itrakonazolu wiąże się z krwinkami, 95% z białkami osocza, a jedynie 0,2% występuje w postaci nie związanej. Stężenie itrakonazolu w krwi pełnej wynosi 60% stężenia w osoczu.

Nie ma żadnych danych dotyczących przenikania itrakonazolu do mleka kobiecego.

Stężenie leku w tkankach zawierających keratynę, zwłaszcza w skórze i paznokciach, jest do 4 razy wyższe niż w osoczu. Usuwanie itrakonazolu ze skóry zależy od regeneracji naskórka, usuwanie z paznokci zależy od szybkości ich wzrostu.

Z tego powodu stężenie terapeutyczne w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po kilkutygodniowym leczeniu, dla paznokci okres ten wynosi 6 do 9 miesięcy.

Itrakonazol jest wydzielany na powierzchnię skóry przez gruczoły łojowe i w mniejszym stopniu przez gruczoły potowe. Dociera także do naskórka przez

keratynocyty warstwy podstawnej. Itrakonazol dobrze przenika także do innych tkanek, które mogą być objęte zakażeniem grzybiczym. Stężenia 2 do 3 razy wyższe od występujących w osoczu stwierdzono w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach.

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

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

Biotransformacja

Itrakonazol jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez cytochrom CYP3A4. Jednym z metabolitów jest hydroksyitrakonazol, który wykazuje in vitro działanie przeciwgrzybicze porównywalne z działaniem itrakonazolu. Stężenie oznaczane z użyciem metod biologicznych jest z tego powodu trzy razy wyższe niż stężenie itrakonazolu oznaczane za pomocą HPLC.

Wydalenie

Okres półtrwania itrakonazolu wynosi 17 godzin po zażyciu pojedynczej dawki i wzrasta do 34–42 godzin podczas wielokrotnego podawania. Farmakokinetyka itrakonazolu jest nieliniowa. Z tego względu po wielokrotnym podaniu substancja aktywna gromadzi się w osoczu. Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskiwane są w ciągu 15 dni, a C_{max} osiąga wartość 0,5 µg/ml po zastosowaniu dawki 100 mg itrakonazolu jeden raz na dobę, 1,1 µg/ml po dawce 200 mg jeden raz na dobę i 2,0 µg/ml po dawce 200 mg dwa razy na dobę. Po zakończeniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się w ciągu 7 dni do wartości prawie nieoznaczalnych.

Ze względu na mechanizm saturacji podczas metabolizmu w wątrobie, klirens

itakonazolu zmniejsza się podczas podawania większych dawek.

Od 3 do 18% podanej dawki jest wydalane z kałem w postaci niezmienionego itakonazolu.

Zawartość itakonazolu w postaci niezmienionej w moczu wynosi poniżej 0,03%.

W wątrobie itakonazol jest metabolizowany do dużej liczby metabolitów wydalanych z kałem i moczem. Około 40% z nich jest wydalane z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach przedklinicznych, u samców szczura, częściej występował mięsak tkanki miękkiej pod koniec 2-letniego leczenia. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie ma dowodów na bezpośredni wpływ na płodność w czasie leczenia itakonazolem.

Wykazano, że itakonazol w wysokich dawkach wykazuje zależną od dawki toksyczność u ciężarnych samic myszy i szczurów, wywiera też działanie embriotoksyczne i teratogenne. U szczurów teratogenność przejawia się poważnymi defektami kośćca, zaś u płodów myszy występuje przepuklina mózgowa i przerost języka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:

Sacharoza ziarenka

Hypromeloza (E464)

Sorbitanu stearynian (E491)

Krzemionka koloidalna uwodniona (E551)

Otoczka:

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe PVC/PVDC/Aluminium

Opakowanie blistrowe zawiera 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 140, 150, 200, 250, 280, 300, 500 oraz 1000 kapsułek w paskach.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

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

Generics UK Ltd

Station Close

Potters Bar

Hertfordshire

EN6 1 TL

Wielka Brytania

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

nr 12330

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

03.08.2006-02.08.2011.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.12.2008