

2011-08-11

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORUNGAL, 100 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolium*) w postaci granulatu.
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.
Kapsułka składa się z części niebieskiej i różowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Orungal w postaci kapsułek jest wskazany w leczeniu:

- zakażeń narządów płciowych:
 - grzybica pochwy i sromu;
- zakażeń skóry, błony śluzowej lub oczu:
 - grzybica skóry,
 - łupież pstry,
 - kandydoza jamy ustnej,
 - grzybicze zakażenie rogówki;
- grzybic paznokci, wywołanych przez dermatofity i (lub) drożdżaki;
- grzybic układowych:
 - aspergiloza układowa i kandydoza układowa,
 - kryptokokoza układowa (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): u pacjentów z kryptokokozą i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego; Orungal jest wskazany tylko w przypadkach braku skuteczności leczenia pierwszego rzutu lub 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 Orungal należy podawać bezpośrednio po pełnym posiłku.
Kapsułki należy połykać w całości.

W ginekologii

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

W dermatologii

Wskazanie	Dawkowanie	Okres stosowania
Grzybica skóry	200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 15 dni
Zakażenia okolic o zwiększonej keratynizacji, takie jak grzybica podeszwy stóp i dłoni	200 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 30 dni
Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni
Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę	15 dni

U niektórych pacjentów z osłabieniem odporności (np. u pacjentów z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządów) może wystąpić zmniejszenie biodostępności itraconazolu po doustnym podaniu produktu Orungal, kapsułki. Z tego powodu może być konieczne podwojenie dawki.

W okulistyce

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

Grzybica paznokci, wywołana przez dermatofity i (lub) drożdżaki

Leczenie cykliczne

Polega na przyjmowaniu dwóch kapsulek dwa razy na dobę (200 mg dwa razy na dobę) przez jeden tydzień. Okresy przyjmowania leku (cykle) są oddzielone trzytygodniową przerwą, w czasie której lek nie jest przyjmowany.

W leczeniu grzybicy paznokci rąk stosuje się dwa cykle. W leczeniu grzybicy paznokci stóp stosuje się trzy cykle (patrz poniższa tabela). 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.
Wyłącznie 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 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kandydoza	100 do 200 mg raz na dobę	3 tygodnie do 7 miesięcy	Zwiększyć dawkę do 200 mg 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kryptokokoza (bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych)	200 mg raz na dobę	2 miesiące do 1 roku	
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg 2 razy na dobę	2 miesiące do 1 roku	Leczenie podtrzymujące: patrz punkt 4.4
Histoplazmoza	od 200 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	8 miesięcy	
Blastomikoza	od 100 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	6 miesięcy	
Sporotrychoza limfatyczno-skróna i skróna	100 mg raz na dobę	3 miesiące	
Parakokcydio-idomikoza	100 mg raz na dobę	6 miesięcy	Brak danych dotyczących skuteczności stosowania produktu Orungal, kapsułki w leczeniu parakokcydioidomikozy u pacjentów z AIDS
Chromomikoza	100 do 200 mg raz na dobę	6 miesięcy	

¹Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej

Stosowanie u dzieci

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z produktem Orungal wymienionych poniżej leków (patrz punkt 4.5).
 - Substraty metabolizowane przez CYP3A4, mogące spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Należą do nich: astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Orungal może zwiększyć ich stężenie w osoczu, co może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.
 - Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna.
 - Triazolam i podawany doustnie midazolam.
 - Alkaloidy sporyszu, takie jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina).
 - Nizoldypina.
- Produktu Orungal kapsułki 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 Orungal jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na serce

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy przyjmowali produkt Orungal w postaci doustnej, obserwowano przemijające, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Zaburzenia te ustępowały przed podaniem następnej infuzji doustnej. Nie wiadomo, czy opisywane zjawisko ma znaczenie kliniczne w odniesieniu do postaci doustnych leku.

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

Produktu Orungal nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przeważają nad ryzykiem. Określając indywidualnie dla każdego pacjenta stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: nasilenie choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (tj. całkowita dawka dobową) oraz wystąpienie poszczególnych czynników ryzyka

rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, poważne choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których występują obrzęki. 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 Orungal.

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

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

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego

Wełnianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest słabsze, jeśli kwasność soku żołądkowego jest zmniejszona. Pacjenci przyjmujący leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) powinni stosować je co najmniej 2 godziny po podaniu produktu Orungal kapsułki. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie produktu Orungal kapsułki z napojami typu „cola”.

Stosowanie u dzieci

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

Wpływ produktu na czynność wątroby

Podczas leczenia produktem Orungal bardzo rzadko zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem. Większość z tych zaburzeń występowała u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. U niektórych z tych pacjentów nie występowały oczywiste czynniki ryzyka choroby wątroby. W niektórych przypadkach zaburzenia te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych produktem Orungal 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. U pacjentów zgłaszających takie objawy należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Orungal oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby. U pacjentów, u których stwierdza się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, czynną chorobę wątroby, a także u pacjentów, u których po zastosowaniu innych leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy rozpoczynać stosowania produktu Orungal, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. W przypadkach tych konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2 Szczególne grupy pacjentów, Pacjenci z niewydolnością wątroby).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie

pacjentów. Biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie może być mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy rozważyć możliwość modyfikacji dawki.

Utrata słuchu

Notowano przypadki przemijającej lub trwałej utraty słuchu u pacjentów otrzymujących itrakonazol. W kilku przypadkach pacjent jednocześnie przyjmował chinidynę, której stosowanie z itrakonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5 Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków). Utrata słuchu zwykle ustępuje po przerwaniu terapii, lecz u niektórych pacjentów może się utrzymywać.

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

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

Pacjenci 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.

Neuropatia

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

Nadwrażliwość krzyżowa

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

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

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

Oporność krzyżowa

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

Nie należy stosować itrakonazolu przez okres 2 tygodni od zaprzestania stosowania leków indukujących CYP 3A4 [(ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)]. Stosowanie itrakonazolu w skojarzeniu z tymi lekami może skutkować subterapeutycznymi stężeniami itrakonazolu w osoczu i niepowodzeniem terapii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki wpływające na wchłanianie itrakonazolu

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

Leki wpływające na metabolizm itrakonazolu

Itrakonazol jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP3A4. Przeprowadzono badania nad interakcjami itrakonazolu z ryfampicyną, ryfabutyną i fenytoiną, będącymi silnymi induktorami

aktywności enzymatycznej CYP3A4. W badaniach tych wykazano zmniejszenie biodostępności itrakonazolu i hydroksyitakonazolu w stopniu mogącym znacznie zmniejszyć skuteczność itrakonazolu. W związku z tym nie jest wskazane jednoczesne stosowanie itrakonazolu z tymi silnymi induktorami enzymów. Nie ma danych z osobno przeprowadzonych badań dotyczących interakcji z innymi induktorami aktywności enzymatycznej, takimi jak: karbamazepina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fenobarbital i izoniazyd. Należy jednak spodziewać się, że mogą one wykazywać podobne działanie.

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

Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków

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

Przykłady interakcji

Leki, których równoczesne stosowanie z itrakonazolem jest przeciwwskazane

- Astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Orungal jest przeciwwskazane, gdyż może dojść do zwiększenia się ich stężenia w osoczu, co może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach spowodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*.
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna.
- Triazolam i podawany doustnie midazolam.
- Alkaloidy sporyszu, takie jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina).
- Nizoldypina.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów wapnia z powodu zwiększonego ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Oprócz możliwych interakcji farmakokinetycznych, wywoływanych przez enzymy cytochromu CYP3A4 uczestniczące w metabolizmie tych leków, antagoniści wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z takim działaniem itrakonazolu.

Leki, które należy stosować z ostrożnością, wraz z monitorowaniem ich stężenia w surowicy, działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę tych leków, gdy podawane są jednocześnie z itrakonazolem.

- Doustne leki przeciwzakrzepowe.
- Inhibitory proteazy wirusa HIV, takie jak: indynawir, rytonawir, sakwinawir.
- Niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak: busulfan, docetaksel, trimetrexat i alkaloidy barwinka.
- Leki z grupy antagonistów wapnia, metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, takie jak: pochodne dihydropirydyny i werapamil.
- Niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, syrolimus (znany także jako rapamycyna), takrolimus.
- Niektóre glikokortykosteroidy, takie jak: budezonid, deksametazon, flutykazon, metyloprednizolon.
- Digoksyna (poprzez hamowanie glikoproteiny P).

- Inne: alfentanyl, alprazolam, brotyzolan, buspiron, karbamazepina, cylostazol, dizopiramid, ebastyna, eletriptan, fentanyl, halofantryna, dożylnie podawany midazolam, reboksetyna, repaglinid, ryfabutyna.

Nie obserwowano interakcji itrakonazolu z zydowudyną i fluwastatyną.

Nie obserwowano indukującego wpływu itrakonazolu na metabolizm etynyloestradiolu i noretysteronu.

Wpływ na wiązanie z białkami

W badaniach *in vitro* nie wykazano interakcji na poziomie wiązania z białkami osocza pomiędzy itrakonazolem a imipraminą, propranololem, diazepamem, cymetydyną, indometacyną, tolbutamidem i sulfametazyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Orungal nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia, w których możliwa korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

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

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Orungal w czasie ciąży.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia wad wrodzonych. Obejmowały one deformacje w obrębie szkieletu, dróg moczowo-płciowych, układu sercowo-naczyniowego i narządu wzroku, jak również aberracje chromosomalne i złożone wady rozwojowe. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad, a stosowaniem produktu Orungal nie został ustalony.

Dane epidemiologiczne, dotyczące stosowania produktu Orungal w trakcie pierwszego trymestru ciąży, głównie u pacjentek stosujących go krótkotrwale z powodu grzybicy pochwy i sromu, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia deformacji u płodu w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą żadnych leków o działaniu teratogennym.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym, leczone produktem Orungal, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu stosowania produktu Orungal.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych nad kapsułkami i (lub) w raportach spontanicznych dotyczących wszystkich postaci farmaceutycznych po wprowadzeniu produktu Orungal do obrotu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u 2104 pacjentów, otrzymujących itrakonazol w leczeniu grzybicy skóry i paznokci, najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły żołądka i jelit, skóry oraz wątroby.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów. W każdej grupie działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	leukopenia
Częstość nieznana	neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	hipokaliemia, hipertrójglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Rzadko	hipoestezje
Częstość nieznana	neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	niewyraźne 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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból brzucha, nudności
Niezbyt często	wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Rzadko	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	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień

	wielopostaciowy, zhuszczające zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	częstomocz
Częstość nieznana	nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Częstość nieznana	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	obrzęk
Rzadko	gorączka

* patrz punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych.

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

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Itrakonazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania.

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

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.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton floccosum*); drożdżaków (*Candida spp.*, w tym *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei* 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 itraconazol, 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 oporność na itraconazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Właściwości farmakokinetyczne itraconazolu badano u osób zdrowych, w szczególnych grupach pacjentów oraz u pacjentów po zastosowaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej. Itraconazol zasadniczo dobrze się wchłania. Maksymalne stężenie w osoczu występuje od 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Itraconazol jest metabolizowany w wątrobie do licznych metabolitów, z których głównym jest hydroksyitraconazol, osiągający dwukrotnie większe stężenie w osoczu niż lek niezmienny. Końcowy okres półtrwania itraconazolu wynosi około 17 godzin po podaniu pojedynczej dawki i zwiększa się do 34-42 godzin po wielokrotnych dawkach. Farmakokinetyka itraconazolu ma przebieg nieliniowy i w konsekwencji kumuluje się w osoczu po wielokrotnym podaniu.

Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 15 dni, z wartościami C_{max} wynoszącymi 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 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. Po przerwaniu stosowania leku, w ciągu 7 dni, stężenie itraconazolu w osoczu zmniejsza się do wartości prawie niewykrywalnych. Podczas podawania dużych dawek klirens itraconazolu zmniejsza się z powodu mechanizmu wysycenia metabolizmu wątrobowego. Itraconazol jest wydalany w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (około 35%) i kałem (około 54%).

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Większość itraconazolu wiąże się z białkami osocza (99,8%), szczególnie z albuminami (99,6% w przypadku metabolitu hydroksylowanego). Wykazuje on także powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itraconazolu w osoczu występuje w postaci wolnego leku. Itraconazol jest rozmieszczany w organizmie z dużą pozorną objętością dystrybucji (>700 l), co świadczy o znacznym stopniu rozmieszczenia w tkankach. Stwierdzono, że jego stężenie w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach jest od 2- do 3-krotnie większe niż w osoczu. Stężenie w mózgu odpowiada stężeniu w osoczu.

Wychwyt itraconazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy niż przez osocze.

Metabolizm

Itraconazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten prowadzi do powstania znacznej liczby metabolitów, z których główne znaczenie ma hydroksy-itraconazol wykazujący porównywalną do itraconazolu aktywność przeciwrzybiczą *in vitro*. Stężenie hydroksymetabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itraconazolu.

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

Wydalenie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Brak danych świadczących o mutagennym działaniu itrakonazolu.

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

Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu itrakonazolu na płodność. Wywoływał on jednak zależne od dawki nasilenie się działania toksycznego u samic, embriotoksyczność i teratogenność u szczurów i myszy po podaniu w dużych dawkach. Działanie teratogenne u szczurów objawiało się powstawaniem dużych wad układu kostnego, natomiast u myszy prowadziło do powstawania przepuklin mózgowych i makroglosji (przerost masy języka).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kulki cukrowe 25-30 mesh (skrobia kukurydziana, zhydrolizowany syrop skrobiowy, sacharoza)
Hypromeloza
Glikol polioksyetylenowy

Skład kapsułki

Część niebieska

sól sodowa dwusulfonianu indygotyny (E132)
dwutlenek tytanu (E171)
żelatyna

Część różowa

sól sodowa erytrozyny (E127)
żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер PVC/LDPE/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają: 4 kapsułki (1 bliстер), 15 kapsulek (3 blistry po 5 kapsulek) lub 28 kapsulek (7 blistrów po 4 kapsułki).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

R/0043

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

10.04.1993 / 23.04.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -09- 05