

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trioxal 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 kapsułka twarda zawiera *Itraconazolum* (itakonazolu) 100 mg.
Składniki pomocnicze: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kandydoza sromu i pochwy.

Łupież pstry.

Grzybica skóry wywołana przez dermatofity wrażliwe na itakonazol (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), np. grzybica stóp, grzybica podudzi, grzybica tułowia, grzybica rąk.

Grzybica paznokci spowodowana dermatofitami lub drożdżakami.

Kandydoza jamy ustnej.

Grzybicze zakażenie rogówki.

Grzybice układowe: histoplazmoza, aspergiloza, kandydoza, kryptokokoza (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowych), sporotrychoza, parakokcydiodomikoza, blastomikoza, chromomikoza i inne rzadko występujące grzybicze zakażenia układowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat stosuje się doustnie. W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania powinien być przyjmowany niezwłocznie po posiłku.

Schematy leczenia z poszczególnych wskazań u osób dorosłych są następujące:

Wskazanie	Dawka
Kandydoza sromu i pochwy	200 mg dwa razy na dobę przez 1 dzień lub 200 mg raz na dobę przez 3 dni
Łupież pstry	200 mg raz na dobę przez 7 dni
Grzybica tułowia, grzybica podudzi	100 mg raz na dobę przez 15 dni lub 200 mg raz na dobę przez 7 dni
Grzybica stóp, grzybica rąk	100 mg raz na dobę przez 30 dni lub 200 mg raz na dobę przez 7 dni
Grzybica paznokci	Terapia pulsowa: polega na przyjmowaniu 200 mg itakonazolu

	dwa razy na dobę przez 7 dni. Okresy przyjmowania preparatu (pulsy) są oddzielone trzytygodniową przerwą, w czasie której preparat nie jest przyjmowany. W leczeniu grzybic paznokci rąk stosuje się 2 pulsy; w leczeniu grzybic paznokci stóp stosuje się 3 pulsy. Oznaką skuteczności leczniczej jest odrastanie paznokci po zakończeniu leczenia. <u>Terapia ciągła: 200 mg raz na dobę przez 3 miesiące</u>
Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę przez 15 dni
Grzybicze zapalenie rogówki	200 mg raz na dobę przez 21 dni

W przypadku zakażenia skóry, sromu i pochwy, jamy ustnej i gardła, optymalne działanie kliniczne i mikologiczne występuje w czasie 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia, a w przypadku zakażenia paznokci – w czasie 6 do 9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jest to spowodowane tym, że eliminacja itrakonazolu ze skóry, paznokci i błon śluzowych zachodzi wolniej niż z osocza.

Okres leczenia w zakażeniach układowych powinien być podyktowany mikologiczną i kliniczną odpowiedzią na leczenie.

Wskazanie	Dawka	Okres stosowania	Uwagi
Aspergiloza	200 mg raz na dobę	od 2 do 5 miesięcy	W przypadku ostrzejszego przebiegu choroby lub zmianach rozsianych dawkę należy zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę.
Kandydoza	100 mg do 200 mg raz na dobę	od 3 tygodni do 7 miesięcy	W przypadku ostrzejszego przebiegu choroby lub zmianach rozsianych dawkę należy zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę.
Kryptokokoza	200 mg raz na dobę	od 2 miesięcy do 1 roku	
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	200 mg 2 razy na dobę	od 2 miesięcy do 1 roku	Leczenie podtrzymujące: 200 mg raz na dobę.
Histoplazmoza	200 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	8 miesięcy	
Sporotrychoza limfatyczno-skórna lub skórna	100 mg raz na dobę	3 miesiące	
Parakokcydiodomikoza	100 mg raz na dobę	6 miesięcy	
Chromomikoza	100 mg do 200 mg raz na dobę	6 miesięcy	
Blastomikoza	100 mg raz	6 miesięcy	

	na dobę do 200 mg 2 razy na dobę		
--	--	--	--

Stosowanie u dzieci:

Dane na temat stosowania itrakonazolu u dzieci są niewystarczające – nie można zatem zalecić stosowania preparatu u dzieci.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: podobnie jak w przypadku dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Preparat Trioxal jest przeciwwskazany u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną leku – itrakonazol, lub zawarte w nim substancje pomocnicze.

Stosowanie preparatu Trioxal jest przeciwwskazane w ciąży. Itrakonazol może być podawany kobietom w ciąży tylko w sytuacji zagrożenia życia, gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualny szkodliwy wpływ na płód. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną aż do wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu leczenia preparatem.

Podczas leczenia itrakonazolem przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, dofetylidu, lewacetylmetyladolu (lewometadyl), chinidyny, sertindolu, mizolastyny, pimozydu, inhibitorów reduktazy CoA-HMG metabolizowanych przez CYP3A4, takich jak symwastatyna, lowastatyna i atorwastatyna, triazolamu i midazolamu podawanego doustnie, alkaloidów sporyszu, takich jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach na zdrowych ochotnikach z zastosowaniem itrakonazolu podawanego dożylnie obserwowano bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewokomorowej.

Itrakonazol wykazywał działanie inotropowe ujemne. Podczas stosowania itrakonazolu występowała zastoinowa niewydolność serca. Nie należy więc stosować preparatu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca występującą aktualnie lub w przeszłości, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko powikłań. Oceniając indywidualnie stosunek korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę czynniki, takie jak ciężkość zakażenia, dawkowanie i czas trwania leczenia preparatem Trioxal oraz osobnicze czynniki zagrażające wystąpieniem zastoinowej niewydolności serca. Leczenie tych pacjentów należy prowadzić ostrożnie. Pacjentów zagrożonych rozwojem zastoinowej niewydolności serca należy poinformować o tym, jakie są objawy zastoinowej niewydolności serca oraz monitorować ich pod względem wystąpienia tych objawów. Jeśli objawy zastoinowej niewydolności serca wystąpią w czasie leczenia itrakonazolem, należy lek odstawić.

Należy ostrożnie stosować itrakonazol z antagonistami kanału wapniowego (patrz punkt 4.5).

Itrakonazol może wykazywać klinicznie istotne interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest zmniejszone w przypadku zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Leki zobojętniające kwas żołądkowy (np. wodorotlenek glinu) powinny być podawane co najmniej 2 godziny po przyjęciu preparatu Trioxal. U pacjentów z achlorhydrią oraz u pacjentów otrzymujących leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie preparatu Trioxal z napojem typu „cola”.

Rzadko występują przypadki hepatotoksyczności, w tym zakończonej zgonem, głównie u pacjentów leczonych itrakonazolem dłużej niż jeden miesiąc. W związku z tym podczas leczenia zaleca się monitorowanie czynności wątroby. Jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpią objawy zapalenia wątroby, takie jak anoreksja, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, bóle brzucha lub ciemny mocz, należy natychmiast zaprzestać stosowania preparatu i ocenić czynność wątroby. U pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych lub czynną chorobą wątroby, lub u których zaobserwowano działanie hepatotoksyczne innych leków, nie należy rozpoczynać leczenia, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko uszkodzenia wątroby. W takich przypadkach konieczne jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Itrakonazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. U pacjentów z marskością wątroby zaobserwowano niewielkie zmniejszenie biodostępności po podaniu doustnym, które nie było istotne statystycznie. Końcowy okres półtrwania uległ jednak statystycznie istotnemu wydłużeniu. W takich przypadkach konieczne jest dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, biodostępność itrakonazolu po podaniu doustnym może być mniejsza. W takim przypadku można rozważyć dostosowanie dawki.

W przypadku wystąpienia neuropatii, którą można wiązać z przyjmowaniem itrakonazolu, leczenie należy przerwać.

Nie ma dostępnych informacji dotyczących nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy itrakonazolem a innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Preparat Trioxal należy przepisywać ostrożnie pacjentom z nadwrażliwością na inne leki z grupy azoli.

W kandydozie układowej, jeśli podejrzewa się zakażenie opornymi na flukonazol szczepami *Candida*, przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać wrażliwość tych szczepów na itrakonazol.

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. pacjenci z neutropenią, AIDS, po przeszczepach narządowych), biodostępność itrakonazolu może być zmniejszona.

Preparat nie jest zalecany w celu rozpoczęcia leczenia bezpośrednio zagrażających życiu grzybic układowych.

U pacjentów z AIDS leczonych z powodu grzybic układowych, takich jak sporotrychoza, blastomikoza, histoplazmoza lub kryptokokoza (postać z zajęciem opon mózgowo-

rdzeniowych lub bez), u których istnieje ryzyko rozwoju infekcji, należy rozważyć pozostawienie leczenia podtrzymującego.

Ze względu na zawartość sacharozy, preparatu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki wpływające na wchłanianie itrakonazolu:

Leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego zaburzają wchłanianie itrakonazolu podawanego doustnie.

Leki wpływające na metabolizm itrakonazolu:

Przeprowadzono badania interakcji z ryfampicyną, ryfabutiną i fenytoiną. Ze względu na to, że biodostępność itrakonazolu i hydroksyitakonazolu okazała się w tych badaniach zmniejszona na tyle, że mogło to być związane ze znaczną redukcją skuteczności, nie zaleca się łączenia itrakonazolu z tymi silnymi induktorami aktywności enzymatycznej CYP 3A4. Nie ma dostępnych danych dotyczących innych induktorów aktywności enzymatycznej, takich jak karbamazepina, fenobarbital i izoniazyd, należy jednak spodziewać się podobnego działania.

Ze względu na to, że itrakonazol jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, silne inhibitory tego enzymu, takie jak rytonawir, indynawir, klarytromycyna i erytromycyna mogą zwiększać biodostępność itrakonazolu.

Wpływ itrakonazolu na metabolizm innych leków:

Itrakonazol może hamować metabolizm leków metabolizowanych przez enzymy z grupy cytochromu 3A. Może to powodować nasilenie lub wydłużenie ich działań, w tym działań niepożądanych. Po przerwaniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu stopniowo zmniejsza się, w zależności od dawki i czasu leczenia (patrz punkt 5.2). Należy wziąć to pod uwagę rozważając hamujący wpływ itrakonazolu na podawane równocześnie inne leki.

Poniżej podano przykłady interakcji.

- Leki, których stosowanie podczas leczenia itrakonazolem jest przeciwwskazane: terfenadyna, astemizol, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), sertindol, mizolastyna, triazolam i midazolam podawany doustnie, chinidyna, pimozyd, inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna oraz alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergonowina).
- Leki, w przypadku których należy monitorować ich stężenie w osoczu oraz działanie lub działania niepożądane. Jeśli są one podawane równocześnie z itrakonazolem, ich dawki można w razie potrzeby zmniejszyć. Są to:
 - doustne leki przeciwzakrzepowe,
 - inhibitory proteazy HIV, takie jak rytonawir, indynawir, sakwinawir,
 - niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak alkaloidy barwinku, busulfan, docetaksel i trimetrexat,
 - antagoniści kanału wapniowego metabolizowane przez CYP3A4, takie jak dihydropirydyna i werapamil,
 - niektóre leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus, syrolimus (znany także jako rapamycyna),

- inne leki: digoksyna, karbamazepina, buspiron, alfentanyl, alprazolam, midazolam podawany dożylnie, ryfabutyna, niektóre glikokortykosteroidy, jak metyloprednizolon, ebastyna, reboksetyna, brotizolam, cilostazol, dyzopiramid, eletryptan, halofantryna, repaglinid.

- Antagoniści kanału wapniowego, które należy ostrożnie stosować z itrakonazolem. Oprócz interakcji związanej z metabolizowaniem przez cytochrom CYP3A4, antagoniści kanału wapniowego mogą również wykazywać działanie inotropowe ujemne, które może się nasilić w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem.

Nie zaobserwowano interakcji itrakonazolu z AZT (zydowudyna) i fluwastatyną. Nie zaobserwowano indukującego działania itrakonazolu na metabolizm etynyloestradiolu i noretysteronu.

Wpływ na wiązanie z białkami:

Badania *in vitro* wykazały, że nie występują interakcje polegające na zmianach stopnia wiązania z białkami osocza pomiędzy itrakonazolem a imipraminą, propranololem, diazepamem, cymetydyną, indometacyną, tolbutamidem, sulfadymidyną i sulfametazyną.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża:

Preparatu Trioxal nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażających życiu, gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualny niekorzystny wpływ na płód.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że itrakonazol wywiera szkodliwy wpływ na reprodukcję. Itrakonazol podawany w dużych dawkach ciężarnym samicom szczurów (40 mg/kg mc./dobę lub więcej) i myszy (80 mg/kg mc./dobę lub więcej) zwiększał częstość występowania zaburzeń u płodów i wywierał niekorzystne działanie na płód. Nie były prowadzone odpowiednie badania dotyczące stosowania itrakonazolu u kobiet w ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym wskazane jest stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży, do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu stosowania preparatu Trioxal.

Karmienie piersią:

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

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

Nie znany.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia itrakonazolem około 9% pacjentów zgłaszało działania niepożądane. U pacjentów otrzymujących itrakonazol nieprzerwanie przez dłuższy czas (około 1 miesiąca), częstość występowania działań niepożądanych była większa (ok. 15%).

Przyjęto następującą klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często $\geq 1/10$,
często $\geq 1/100$ i $< 1/10$,
niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$,
rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$,
bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Obserwowano wymienione poniżej działania niepożądane.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: hipokalemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo rzadko: neuropatia obwodowa, bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: zastoinowa niewydolność krążenia.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: obrzęk płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo rzadko: bóle w nadbrzuszu, wymioty, niestrawność, nudności, biegunka i zaparcie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: bardzo ciężkie działania hepatotoksyczne, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem, zapalenie wątroby, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wypadanie włosów, wysypka i świąd.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: zaburzenia miesiączkowania.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, obrzęki.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjentów należy leczyć objawowo, stosując środki podtrzymujące czynności życiowe. W ciągu pierwszej godziny po połyknięciu leku można wykonać płukanie żołądka. Jeśli zostanie to uznane za stosowne, można podać węgiel aktywowany. Nie istnieje specyficzna odtrutka. Itrakonazolu nie można usunąć na drodze hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, pochodne triazolu.

Kod ATC: J02A C02

Itrakonazol, pochodna triazolu, działa *in vitro* na dermatofity (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), drożdżaki (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Candida spp.* włącznie z: *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* oraz inne drożdżaki i grzyby. Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol zaburza syntezę ergosterolu w komórce grzyba. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zakłócenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie efekt przeciwgrzybiczy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie itrakonazolu w osoczu występuje po upływie 1,5–3 godzin po podaniu. U ludzi okres półtrwania leku wynosi około 20 godzin. Przyjęcie doustne bezpośrednio po posiłku zwiększa dwukrotnie stężenie maksymalne, które występuje po upływie 3 do 4 godzin po przyjęciu leku.

Maksymalne stężenie itrakonazolu w tkankach rogowaciejących, zwłaszcza w skórze, są do 3 razy większe niż w osoczu. Stężenie terapeutyczne w skórze utrzymuje się przez 2 do 4 tygodni po przerwaniu leczenia, gdyż eliminacja leku jest związana z regeneracją naskórka, a nie z redystrybucją do krążenia obwodowego.

Itrakonazol jest w dużym stopniu metabolizowany przez wątrobę do wielu metabolitów, które stanowią 40% wydalanej dawki. Lek jest wydalany w postaci niezmienionej z kałem w 3% do 18% przyjętej dawki, a wydalanie niezmienionego leku z moczem nie przekracza 0,03%.

5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Działanie karcynogenne

Nie obserwowano działania karcynogennego u myszy, którym podawano doustnie itrakonazol w dawce do 80 mg/kg mc., tj. około 10 razy większej od zalecanej dawki u ludzi, przez 23 miesiące. Obserwowano występowanie mięsaków tkanek miękkich u samców szczurów, którym podawano itrakonazol w dawce 3 razy większej niż zalecana. Mięsaki te mogły być konsekwencją hipercholesterolemii, która występowała podczas długotrwałego podawania szczurom, lecz nigdy nie występowała u psów i ludzi. U samic szczurów, którym podawano 6,25 razy większą dawkę od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, obserwowano zwiększenie częstości występowania raka płaskokomórkowego płuc.

Działanie mutagenne

Itrakonazol nie wykazywał działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana, woda oczyszczona), poloksamer 188, hypromeloza.

Skład otoczki kapsułki: indygokarmina, żółcień chinolinowa, tytanu dwutlenek, żelatyna, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/Al, w tekturowym pudełku.

W jednym opakowaniu znajduje się 4 kapsułki lub 28 (4 blistry po 7 sztuk) kapsułek.

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

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

10538

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

29.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2007 -07- 18