

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipozumax, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 224,31 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe nr 0, nieprzezroczyste zielone wieczko i korpus zawierający żółtawobiałe kuliste mikrogranulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Kandydoza pochwy i sromu.
- Łupież pstry.
- Dermatofitozy wywołane przez organizmy wrażliwe na itraconazol.
- Kandydoza jamy ustnej.
- Grzybicze zakażenie rogówki.
- Grzybice układowe
- Grzybica paznokci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy leczenia dla poszczególnych wskazań u dorosłych są następujące:

Grzybica powierzchniowa	Dawka	Czas trwania leczenia
- Kandydoza sromu i pochwy	200 mg dwa razy na dobę lub 200 mg raz na dobę	1 dzień lub 3 dni
- Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni
- Dermatofitozy wywołane przez organizmy wrażliwe na itraconazol	100 mg raz na dobę lub 200 mg raz na dobę	15 dni lub 7 dni
- Grzybica stóp, grzybica rąk	100 mg raz na dobę lub 200 mg dwa razy na dobę	30 dni lub 7 dni
- Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę	15 dni

U niektórych pacjentów z obniżoną odpornością, np. z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządów, biodostępność itraconazolu może być obniżona. Wskazane może być podwojenie dawki.

- Grzybicze zapalenia rogówki	200 mg raz na dobę		21 dni Czas trwania leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.						
Grzybica paznokci wywołana przez dermatofity i (lub) drożdżaki									
Leczenie cykliczne		Dawka i czas trwania leczenia							
		Leczenie cykliczne obejmuje następujący schemat dawkowania: 2 kapsułki twarde 2 razy na dobę przez tydzień (co odpowiada 400 mg itraconazolu na dobę). Leczenie cykliczne jest zawsze przerywane 3-tygodniową przerwą w przyjmowaniu leku (patrz załączona tabela). Odpowiedź kliniczna będzie zauważalna, gdy paznokcie odrośnie po zakończeniu leczenia.							
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.	Tygodnie bez podawania itraconazolu			Cykl 2.	Tygodnie bez podawania itraconazolu			Cykl 3.
Wyłącznie paznokcie rąk	Cykl 1.	Tygodnie bez podawania itraconazolu			Cykl 2.				
Leczenie ciągłe		Dawka				Czas trwania leczenia			
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 rezultaty mikologiczne i kliniczne uzyskuje się w ciągu 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia grzybicy powierzchniowej i po 6 do 9 miesiącach od zakończenia leczenia zakażeń paznokci.

Grzybica ogólnoustrojowa	Dawka*	Mediana czasu trwania leczenia	UWAGI
Leczenie aspergilozy	200 mg raz na dobę.	2 - 5 miesięcy	U pacjentów z chorobą inwazyjną lub rozsianą dawkę należy zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę.
Leczenie kandydozy	100 200 mg raz na dobę	3 tygodnie - 7 miesięcy	W przypadku choroby inwazyjnej lub rozsianej dawkę należy zwiększyć do 2 razy na dobę (rano i wieczorem) po 2 kapsułki twarde (co odpowiada 400 mg itraconazolu na dobę).
Leczenie kryptokokozy bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg raz na dobę	2 miesiące - 1 rok	
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg dwa razy na dobę	2 miesiące - 1 rok	Leczenie podtrzymujące, patrz punkt 4.4.
Histoplazmoza	200 mg raz na dobę 200 mg dwa razy na dobę	8 miesięcy	
Sporotrychoza limfatyczna i skórna	100 mg lub 200 mg raz na	3 - 6 miesięcy	

	dobę (zmiany miejscowe) albo 200 mg dwa razy na dobę (zmiany rozległe)		
Sporotrychoza pozaskórna	200 mg dwa razy na dobę	12 miesięcy	
Leczenie parakokcydiodomykozy	100 mg raz na dobę	6 miesięcy	Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności stosowania itraconazolu w postaci kapsułek we wskazanych dawkach w leczeniu parakokcydiodomykozy u pacjentów z AIDS.
Leczenie chromomikozy	100 - 200 mg raz na dobę	6 miesięcy	
Blastomikoza	100 mg raz na dobę - 200 mg dwa razy na dobę	6 miesięcy	

* Czas trwania leczenia grzybic ogólnoustrojowych należy dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania itraconazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży, chyba, że stwierdzi się, że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itraconazolu w postaci kapsułek u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie itraconazolu w postaci kapsułek u tych pacjentów tylko, jeśli stwierdzono, że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Zasadniczo zaleca się, by podczas wyboru dawki u pacjentów w podeszłym wieku wziąć pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca a także chorób współistniejących lub stosowanie innych leków (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane na temat stosowania itraconazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność, gdy lek ten jest podawany tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane na temat stosowania itraconazolu w postaci doustnej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z niewydolnością nerek narażenie organizmu na itraconazol może być mniejsze. Jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność i rozważyć modyfikację dawki.

Sposób podawania

Itraconazol w postaci kapsułek jest przeznaczony do podawania doustnego i w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania musi być przyjmowany bezpośrednio po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Ipozumax, 100 mg, kapsułki twarde jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na itrakonazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Itrakonazolu w postaci kapsułek nie należy podawać pacjentom z objawami zaburzenia czynności komór, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF) lub z CHF stwierdzonym w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zagrażających życiu lub ciężkich zakażeń. (Patrz punkt 4.4).

Stosowanie itrakonazolu w postaci kapsułek jest przeciwwskazane w okresie ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), patrz punkt 4.6.

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące itrakonazol w postaci kapsułek powinny stosować antykoncepcję. Skuteczną antykoncepcję należy kontynuować do wystąpienia miesiączki po zakończeniu terapii itrakonazolem w postaci kapsułek.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie wielu substratów cytochromu CYP3A4 z itrakonazolem w postaci kapsułek (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie może prowadzić do zwiększenia stężenia tych substratów w osoczu, co może prowadzić do wydłużenia działania obu terapii, a także do nasilenia działań niepożądanych, co może prowadzić do wystąpienia potencjalnie ciężkiego stanu. Na przykład, zwiększone stężenie niektórych z tych leków w osoczu może powodować wydłużenie odstępu QT i tachyarytmii komorowych, w tym występowanie *torsades de pointes* – arytmii mogącej prowadzić do zgonu. Szczegółowe przykłady podano w punkcie 4.5.

Obejmują one:

Leki przeciwbólowe; leki znieczulające		
Alkaloidy sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergometryna)		
Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; leki przeciwprątkowe; leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego		
Izawukonazol		
Leki przeciwrobacze; leki przeciwpierwotniakowe		
Halofantryna		
Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego		
Astemizol	Mizolastyna	Terfenadyna
Leki przeciwnowotworowe		
Irynotekan	Wenetoklaks (w przypadku pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w momencie rozpoczęcia dawkowania i w fazie dostosowywania dawki wenetoklaksu)	
Leki przeciwzakrzepowe		
Dabigatran	Tikagrelor	
Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego		
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (z dazabuwirem albo bez niego)		

Układ sercowo-naczyniowy (leki oddziałujące na układ renina-angiotensyna; leki obniżające ciśnienie krwi; leki blokujące receptory beta; blokery kanału wapniowego; leki kardiologiczne; leki moczopędne)		
Aliskiren	Eplerenon	Chinidyna
Bepriidil	Finerenon	Ranolazyna
Dyzopiramid	Iwabradyna	Sildenafil (nadciśnienie płucne)
Dofetylid	Lerkanidypina	
Dronedaron	Nisoldypina	
Leki oddziałujące na układ pokarmowy, w tym leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne/przeciwzakaźne; leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom; leki na zaparcia; leki stosowane w czynnościowych zaburzeniach żołądka i jelit		
Cyzapryd	Domperidon	Naloksegol
Leki immunosupresyjne		
Woklosporyna		
Leki modyfikujące stężenie lipidów		
Lowastatyna	Lomitapid	Symwastatyna
Leki psychoanaleptyczne; leki psycholeptyczne (np. leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwłękowe i leki nasenne)		
Lurazydon	Pimozyd	Sertindol
Midazolam (doustnie)	Kwetiapina	Triazolam
Leki urologiczne		
Awanafil	Daryfenacyna	Solifenacyna (w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek albo zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego)
Dapoksetyna	Fezoterodyna (w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek albo wątroby o nasileniu umiarkowanym albo ciężkim).	Wardenafil (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat).
Różne leki i inne substancje		
Kolchicyna (w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek albo wątroby)	Eliglustat (w przypadku pacjentów ze słabym metabolizmem CYP2D6, z umiarkowanym metabolizmem (IMs) albo szybkim metabolizmem	

	(EMs) CYP2D6 przyjmujących silny albo umiarkowany inhibitor CYP2D6).	
--	--	--

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

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

Wpływ na serce

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymywali dożylnie itrakonazol, obserwowano przemijające bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Ustępowało ono przed kolejną infuzją. Kliniczne znaczenie tych wyników w odniesieniu do podawania doustnego jest nieznane.

Wykazano, że itrakonazol ma ujemne działanie inotropowe, a w związku z podawaniem 100 mg itrakonazolu notowano zastoinową niewydolność serca. Niewydolność serca w raportach spontanicznych częściej zgłaszano podczas podawania całkowitej dawki dobowej 400 mg niż mniejszych dawek dobowych, co sugeruje, że ryzyko niewydolności serca może się zwiększać wraz ze wzrostem całkowitej dawki dobowej itrakonazolu.

Itrakonazolu nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przeważają ryzyko. Oceniając, indywidualnie dla każdego pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: stopień ciężkości choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (np. całkowita dawka dobową) oraz występowanie poszczególnych czynników ryzyka zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, choroba zastawek serca, znacząca choroba płuc, taka jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby mogące powodować obrzęki. Pacjenta należy wówczas poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach zastoinowej niewydolności serca. Leczenie tych pacjentów należy prowadzić ostrożnie. Podczas leczenia należy obserwować szczególnie wnikliwie, czy nie występują u pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie itrakonazolu.

Antagoniści wapnia mogą działać inotropowo ujemnie; działanie to może się sumować z inotropowo-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 (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wątrobę

Podczas leczenia itrakonazolem w postaci kapsułek bardzo rzadko występowała ciężka hepatotoksyczność, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem. W większości przypadków dotyczyło to 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. Niektóre z tych przypadków wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych itrakonazolem w postaci kapsułek należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie itrakonazolu oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby.

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu 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 okres półtrwania 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 itrakonazolu w postaci kapsułek, chyba że występuje ciężki lub zagrażający życiu stan, a spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub u których wystąpiło toksyczne działanie innych leków na wątrobę (patrz punkt 5.2).

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności itrakonazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 4.8 i 5.2). Nie zaleca się stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży, chyba że możliwe korzyści przeważają ryzyko.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane kliniczne dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. U tych pacjentów itrakonazol można podawać tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Ogólnie, podczas wyboru dawki u pacjenta w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę zwiększoną częstość występowania zmniejszonej czynności wątroby, nerek oraz serca, jak również choroby współistniejące oraz leczenie innymi lekami.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na itrakonazol może być mniejsza. Obserwowano duże różnice międzyosobnicze u tych pacjentów przyjmujących itrakonazol w postaci kapsułek (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów i należy rozważyć konieczność dostosowania dawki.

Utrata słuchu

U pacjentów leczonych itrakonazolem notowano przemijające lub trwałe uszkodzenie słuchu. Kilku z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie chinidynę, co jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Utrata słuchu zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu leczenia, ale może utrzymywać się u niektórych pacjentów.

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), itrakonazolu w postaci kapsułek nie zaleca się w początkowym leczeniu zagrażających życiu grzybic układowych.

Pacjenci chorzy na AIDS

Jeśli u pacjenta z AIDS, leczonego z powodu grzybicy układowej (jak sporotrychoza, blastomykoza, histoplazmoza lub kryptokokoza - postać z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub bez), istnieje ryzyko nawrotu grzybicy, należy brać pod uwagę konieczność zastosowania leczenia podtrzymującego.

Neuropatia

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

Mukowiscydoza

U pacjentów z mukowiscydozą zaobserwowano zróżnicowanie stężeń terapeutycznych itrakonazolu w stanie stacjonarnym w przypadku podawania itrakonazolu w postaci roztworu doustnego w dawce 2,5 mg/kg dwa razy na dobę. Stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące >250 ng/mL uzyskano u około 50% uczestników w wieku powyżej 16 lat, ale u żadnego z pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Jeżeli u pacjenta nie występuje odpowiedź na itrakonazol w postaci kapsułek, należy rozważyć zmianę metody leczenia na inną.

Oporność krzyżowa

Jeśli układowa kandydoza jest przypuszczalnie wywołana szczepem *Candida* opornym na flukonazol, nie można zakładać, że szczep ten będzie wrażliwy na itrakonazol, a jego wrażliwość należy określić przed rozpoczęciem leczenia itrakonazolem.

Wymiennność

Nie zaleca się wymiennego stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek i itrakonazolu w postaci roztworu doustnego. Ekspozycja na itrakonazol w postaci roztworu doustnego jest większa niż w postaci kapsułek, nawet jeśli podawana dawka leku jest taka sama.

Możliwe interakcje

Jednoczesne stosowanie określonych leków z itrakonazolem może powodować zmiany w skuteczności itrakonazolu i (lub) jednocześnie podawanego leku. Przykładowo, stosowanie itrakonazolu jednocześnie z induktorami CYP3A4 może prowadzić do subterapeutycznych stężeń itrakonazolu w osoczu, a tym samym do niepowodzenia leczenia. Ponadto stosowanie itrakonazolu jednocześnie z niektórymi substratami CYP3A4 może prowadzić do podwyższenia stężeń tych leków w osoczu i do ciężkich lub potencjalnie zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT i tachyarytmie komorowe, w tym wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes* – zaburzenia rytmu serca potencjalnie prowadzącego do zgonu. Osoba przepisująca powinna zapoznać się z charakterystyką podawanego jednocześnie produktu leczniczego w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących ciężkich albo zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadkach zwiększonego stężenia tego leku w osoczu. Leki przeciwwskazane, niezalecane albo zalecane do stosowania z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z itrakonazolem wymieniono w punkcie 4.3 Przeciwwskazania i punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Itrakonazol jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Inne związki, które albo są metabolizowane tym samym szlakiem, albo zmieniają aktywność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Podobnie, itrakonazol może zmieniać farmakokinetykę innych związków metabolizowanych tym samym szlakiem. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P i inhibitorem białka oporności lekowej w raku piersi (ang. breast cancer resistance Protein, BCRP).

Itrakonazol może modyfikować farmakokinetykę innych substancji metabolizowanych za pośrednictwem tego szlaku metabolicznego albo ścieżek transportu białek.

Przykłady leków, które mogą wpływać na stężenie itrakonazolu w osoczu przedstawiono poniżej według klasy leków w Tabeli 1.

Przykłady leków, na których stężenie w osoczu może wpływać itrakonazol przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

Ze względu na liczbę interakcji nie uwzględniono potencjalnych zmian w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leków wchodzących w interakcje. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z Charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą leku wchodzącego w interakcje.

Interakcje opisane w tych tabelach zostały sklasyfikowane jako „przeciwwskazane”, „niezalecane” albo „stosować ostrożnie” w przypadku jednoczesnego podawania z itrakonazolem, biorąc pod uwagę zakres zwiększenia stężenia i profil bezpieczeństwa leku wchodzącego w interakcje (aby uzyskać więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4). Potencjał interakcji wymienionych leków został oceniony na podstawie badań farmakokinetyki itrakonazolu u ludzi lub badań farmakokinetyki innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu) u ludzi bądź danych uzyskanych w warunkach in vitro:

- „Przeciwwskazane”: W żadnym wypadku nie należy podawać leku jednocześnie z itrakonazolem oraz przez dwa tygodnie po przerwaniu leczenia z zastosowaniem itrakonazolu.
- „Niezalecane”: Należy unikać stosowania leku w trakcie oraz przez dwa tygodnie po przerwaniu leczenia z zastosowaniem itrakonazolu, chyba że korzyści przewyższają potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli uniknięcie jednoczesnego podawania nie jest możliwe, zaleca się monitorowanie kliniczne pod kątem objawów przedmiotowych albo podmiotowych nasilonego albo wydłużonego działania bądź działań niepożądanych jednoczesnie podawanego leku oraz w razie konieczności zmniejszenie albo przerwanie podawania dawki. W stosownych przypadkach zaleca się pomiary stężenia jednoczesnie podawanego leku w osoczu.
- „Stosować ostrożnie”: W przypadku podawania leku jednocześnie z itrakonazolem zaleca się ściśle monitorowanie. W przypadku jednoczesnego podawania zaleca się ściśle monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych albo podmiotowych zwiększonego albo wydłużonego działania bądź działań niepożądanych jednoczesnie podawanego leku oraz w razie potrzeby zmniejszenie dawki. W stosownych przypadkach zaleca się pomiary stężenia jednoczesnie podawanego leku w osoczu.

Interakcje wymienione w tych tabelach zostały scharakteryzowane w badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem zalecanych dawek itrakonazolu. Jednakże zakres interakcji może zależeć od podanej dawki itrakonazolu. W przypadku wyższej dawki albo krótszych odstępów między dawkami może wystąpić silniejsza interakcja. Należy zachować ostrożność w przypadku ekstrapolacji wyników z innymi schematami dawkowania albo innymi lekami.

Po przerwaniu leczenia stężenia itrakonazolu w osoczu zmniejszają się do niemal niewykrywalnego stężenia w ciągu siedmiu do 14 dni, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. W przypadku pacjentów z marskością wątroby albo uczestników przyjmujących inhibitory CYP3A4 spadek stężenia w osoczu może wykazywać jeszcze bardziej stopniowy charakter. Jest to szczególnie istotne w przypadku rozpoczynaniu leczenia z zastosowaniem leków, na których metabolizm wpływa itrakonazol. (Patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Przykłady leków, które mogą wpływać na stężenie itrakonazolu w osoczu, przedstawione według klasy leków

Przykłady produktów leczniczych (pojedyncza dawka podawana doustnie, o ile nie wskazano inaczej) w danej klasie	Przewidywany/potencjalny wpływ na stężenie itrakonazolu (↑ = zwiększenie; ↔ = bez zmian; ↓ = zmniejszenie)	Komentarz kliniczny (dodatkowe informacje patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.4)
--	---	---

Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; leki przeciwprątkowe		
Izoniazyd	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że izoniazyd zmniejsza stężenie itrakonazolu.	Niezalecane
Ryfampicyna 600 mg doustnie raz na dobę	Itrakonazol: AUC ↓	Niezalecane
Ryfabutyna 300 mg doustnie raz na dobę	Itrakonazol: C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niezalecane
Cyprofloksacyna 500 mg doustnie dwa razy na dobę	Itrakonazol: C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Stosować ostrożnie
Erytromycyna 1 g	Itrakonazol: C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Stosować ostrożnie
Klarytromycyna 500 mg doustnie dwa razy na dobę	Itrakonazol: C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Stosować ostrożnie
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina, fenobarbital	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że te leki zmniejszają stężenie itrakonazolu.	Niezalecane
Fenytoina 300 mg doustnie raz na dobę	Itrakonazol: C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93%; Hydroksyittrakonazol: C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niezalecane
Leki przeciwnowotworowe		
Idelalizyb	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że idelalizyb zwiększa stężenie itrakonazolu.	Stosować ostrożnie
Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego		
Ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir (z dazabuwirem albo bez niego)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, przewiduje się, że te leki zwiększają stężenie itrakonazolu.	Przeciwwskazane
Efawirenz 600 mg	Itrakonazol: C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroksyittrakonazol: C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niezalecane
Newirapina 200 mg doustnie raz na dobę	Itrakonazol: C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niezalecane
Kobicystat, darunawir (wzmocniony), elwitegrawir (wzmocniony rytonawirem), fosamprenawir (wzmocniony rytonawirem), rytonawir, sakwinawir (wzmocniony rytonawirem)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, przewiduje się, że te leki zwiększają stężenie itrakonazolu.	Stosować ostrożnie
Indinawir 800 mg doustnie trzy razy na dobę	Itrakonazol: stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Blokery kanału wapniowego		
Diltiazem	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że diltiazem zwiększa stężenie itrakonazolu.	Stosować ostrożnie

Leki stosowane w zaburzeniach związanych z kwasem żołądkowym		
Leki zobojętniające kwasy żołądkowe (glin, wapń, magnez albo wodorowęglan sodu), antagonisty receptora H ₂ (np. cymetydyna, ranitydyna), inhibitory pompy protonowej (np. lanzoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol: C _{max} ↓, AUC ↓	Stosować ostrożnie
Układ oddechowy: inne leki oddziałujące na układ oddechowy		
Lumakafator/iwakaftor 200/250 mg doustnie dwa razy na dobę	Itrakonazol: stężenie ↓	Niezalecane
Różne		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że dziurawiec zwyczajny zmniejsza stężenie itrakonazolu*.	Niezalecane

Tabela 2: Przykłady leków, na których stężenie w osoczu może wpływać itrakonazol, przedstawione według klasy leków

Produkty lecznicze (pojedyncza dawka podawana doustnie, o ile nie wskazano inaczej) w danej klasie	Przewidywany/potencjalny wpływ na stężenia leków (↑ = zwiększenie; ↔ = bez zmian; ↓ = zmniejszenie)	Komentarz kliniczny (dodatkowe informacje – patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.4)
Leki przeciwbólowe; Środki znieczulające		
Alkaloidy sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergometryna)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Przeciwwskazane
Eletryptan, fentanyl	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków	Niezalecane
Alfentanyl, buprenorfina (dożylnie i podjęzykowo), kannabinoidy, metadon, sufentanyl	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków	Stosować ostrożnie
Oksykodon 10 mg doustnie	Oksykodon doustnie: C _{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-krotnie	Stosować ostrożnie
Oksykodon 0,1 mg/kg dożylnie	Oksykodon dożylnie: AUC ↑ 51%	Stosować ostrożnie
Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; leki przeciwprątkowe; leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego		
Izawukonazol	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że	Przeciwwskazane

	itakonazol zwiększa stężenie izawukonazolu.	
Bedakilina	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenie bedakiliny.	Niezalecane
Ryfabutyna 300 mg, doustnie raz na dobę	Ryfabutyna: stężenie ↑ (zakres niezany)	Niezalecane
Klarytromycyna 500 mg, doustnie dwa razy na dobę	Klarytromycyna: stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Delamanid	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenie delamanidu.	Stosować ostrożnie
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenie karbamazepiny.	Niezalecane
Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne		
Meloksykam 15 mg	Meloksykam: C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Stosować ostrożnie
Leki przeciwrobacze; leki przeciwpierwotniakowe		
Halofantryna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenie halofantryny.	Przeciwwskazane
Artemeter-lumefantryna, prazykwantel	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Chinina 300 mg	Chinina: C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Stosować ostrożnie
Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego		
Astemizol, mizolastyna, terfenadyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenia tych leków*.	Przeciwwskazane
Ebastyna 20 mg	Ebastyna: C_{max} ↑ 2,5-krotnie, AUC ↑ 6,2-krotnie Karabastyna: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-krotnie	Niezalecane
Bilastyna, rupatadyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Leki przeciwnowotworowe		

Irynotekan	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia irynotekanu i jego aktywnego metabolitu.	Przeciwwskazane
Wenetoklaks	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie wenetoklaksu.	Przeciwwskazane w przypadku pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w momencie rozpoczęcia dawkowania i w fazie dostosowywania dawki wenetoklaksu. W pozostałych przypadkach: niezalecane, o ile korzyści nie przewyższają ryzyka. Należy zapoznać się z Charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą wenetoklaksu.
Aksytynib, bosutylinib, kabazytaksel, kabozantynib, cerytynib, kryzotynib, dabrafenib, dasatynib, docetaksel, ewerolimus, glasdegib, ibrutynib, lapatynib, nilotynib, pazopanib, regorafenib, sunitynib, temsyrolimus, trabectedyna, trastuzumabemtanzyna, alkaloidy barwinka różowego (np. winflunina, winorelbina)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków z wyjątkiem kabazytakselu i regorafenibu. Brak statystycznie istotnej zmiany w zakresie ekspozycji na kabazytaksel, zaobserwowano jednak wysokie zróżnicowanie wyników. Przewiduje się spadek AUC regorafenibu (na podstawie oszacowania aktywnej grupy funkcyjnej).	Niezalecane
Kobimetynib 10 mg	Kobimetynib: C_{max} ↑ 3,2-krotnie, AUC ↑ 6,7-krotnie	Niezalecane
Entrektynib	Entrektynib: C_{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0 krotnie	Niezalecane
Olaparyb 100 mg	Olaparyb: C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-krotnie	Niezalecane
Talazoparib	Talazoparib: C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Niezalecane
Alitretynoina (doustnie), bortezomib, brentuksymab, vedotin, erlotynib, idelalizyb, imatynib, nintedanib, panobinostat, ponatynib, ruksolitynib, sonidegib, tretynoina (doustnie)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Busulfan 1 mg/kg co sześć godzin	Busulfan: C_{max} ↑, AUC ↑	Stosować ostrożnie
Gefitynib 250 mg	Gefitynib 250 mg: C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Stosować ostrożnie
Pemigatynib	Pemigatynib: C_{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Stosować ostrożnie
Leki przeciwzakrzepowe		

Dabigatran, tikagrelor	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Przeciwwskazane
Apiksaban, edoksaban, rywaroksaban, worapaksar	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Niezalecane
Cylostazol, kumaryny (np. warfaryna)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego		
Ombitaswir / parytaprewir / rytonawir (z dazabuwirem albo bez niego)	Itrakonazol może zwiększać stężenie parytaprewiru	Przeciwwskazane
Elbaswir / grazoprewir, fumaran alafenamidu tenofowiru (tenofowir alefenamide fumarate, TAF), fumaran dizoproksylu tenofowiru (tenofowir disoproxil fumarate, TDF)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Niezalecane
Kobicystat, elwitegrawir (wzmocniony rytonawirem), glekaprewir / pibrentaswir, marawirok, rytonawir, sakwinawir	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Indinawir 800 mg, doustnie trzy razy na dobę	Indinawir: $C_{max} \leftrightarrow$, AUC \uparrow	Stosować ostrożnie
Układ sercowo-naczyniowy (leki oddziałujące na układ renina-angiotensyna; leki obniżające ciśnienie krwi; leki blokujące receptory beta; blokery kanału wapniowego; leki kardiologiczne; leki moczopędne)		
Bepridil, dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, eplerenon, finerenon, iwabradyna, lerkanidypina, nisoldypina, ranolazyna, sildenafil (nadciśnienie płucne)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Przeciwwskazane
Aliskiren 150 mg	Aliskiren: $C_{max} \uparrow$ 5,8-krotnie, AUC \uparrow 6,5-krotnie	Przeciwwskazane
Chinidyna 100 mg	Chinidyna: $C_{max} \uparrow$ 59%, AUC \uparrow 2,4-krotnie	Przeciwwskazane
Felodypina 5 mg	Felodypina: $C_{max} \uparrow$ 7,8-krotnie, AUC \uparrow 6,3-krotnie	Niezalecane
Riocyguat, tadalafil (nadciśnienie płucne)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Niezalecane

Bozentan, diltiazem, guanfacyna, inne dihydropirydyny (np. amlodypina, isradypina, nifedypina, nimodypina), werapamil	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Digoksyna 0,5 mg	Digoksyna: C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Stosować ostrożnie
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-krotnie, AUC ↑ 2,2-krotnie	Stosować ostrożnie
Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego; leki stosowane w leczeniu obturacyjnych chorób dróg oddechowych		
Cyklezonid, salmeterol	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia salmeterolu i aktywnych metabolitów cyklezonidu.	Niezalecane
Budezonid 1 mg wziewnie, dawka pojedyncza	Budezonid wziewnie: C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-krotnie; Budezonid (inne postacie): stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Deksametazon 5 mg dożylnie Deksametazon 4,5 mg doustnie	Deksametazon dożylnie: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-krotnie; Deksametazon doustnie: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-krotnie	Stosować ostrożnie
Flutykazon 1 mg, wziewnie dwa razy na dobę	Flutykazon wziewnie: stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Metyloprednizolon 16 mg	Metyloprednizolon doustnie: C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-krotnie; Metyloprednizolon dożylnie: AUC ↑ 2,6-krotnie	Stosować ostrożnie
Flutykazon donosowo	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie flutykazonu podawanego donosowo.	Stosować ostrożnie
Leki stosowane w leczeniu cukrzycy		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid: C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Stosować ostrożnie
Saksagliptyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie saksagliptyny.	Stosować ostrożnie
Leki oddziałujące na układ pokarmowy, w tym leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne / przeciwzakężne; leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom; leki na zaparcia; leki stosowane w		

czynnościowych zaburzeniach żołądka i jelit		
Cyzapryd, naloksegol	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Przeciwwskazane
Domperidon 20 mg	Domperidon: C_{max} ↑ 2,7-krotnie, AUC ↑ 3,2-krotnie	Przeciwwskazane
Aprepitant, loperamid, netupitant	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Leki immunosupresyjne		
Woklosporyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie woklosporyny.	Przeciwwskazane
Syrolimus (rapamycyna)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie syrolimusu.	Niezalecane
Cyklosporyna, takrolimus	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Takrolimus 0,03 mg/kg, dożylnie raz na dobę	Takrolimus dożylnie: stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Leki modyfikujące stężenie lipidów		
Lomitapid	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie lomitapidu.	Przeciwwskazane
Lowastatyna 40 mg	Lowastatyna: C_{max} ↑ 14,5→20-krotnie, AUC ↑ >14,8→20-krotnie; Kwas lowastatyny: C_{max} ↑ 11,5–13-krotnie, AUC ↑ 15,4–20-krotnie	Przeciwwskazane
Simwastatyna 40 mg	Kwas simwastatyny: C_{max} ↑ 17-krotnie, AUC ↑ 19-krotnie	Przeciwwskazane
Atorwastatyna	Kwas atorwastatyny: C_{max} ↔ do ↑ 2,5-krotnie, AUC ↑ 40% do 3-krotnie	Niezalecane
Leki psychoanaleptyczne; leki psycholeptyczne (np. leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwlękowe i leki nasenne)		
Lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków	Przeciwwskazane

Midazolam (doustnie) 7,5 mg	Midazolam (doustnie): C_{max} ↑ 2,5 do 3,4-krotnie, AUC ↑ 6,6 do 10,8-krotnie	Przeciwwskazane
Triazolam 0,25 mg	Triazolam: C_{max} ↑, AUC ↑	Przeciwwskazane
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam: C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-krotnie	Stosować ostrożnie
Arypiprazol 3 mg	Arypiprazol: C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Stosować ostrożnie
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam: C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-krotnie	Stosować ostrożnie
Buspiron 10 mg	Buspiron: C_{max} ↑ 13,4-krotnie, AUC ↑ 19,2-krotnie	Stosować ostrożnie
Midazolam (dożylnie) 7,5 mg	Midazolam (dożylnie) 7,5 mg: stężenie ↑; choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie midazolamu po podaniu na błonę śluzową jamy ustnej.	Stosować ostrożnie
Rysperydon 2–8 mg/dobę	Rysperydon i aktywny metabolit stężenie ↑	Stosować ostrożnie
Zopiklon 7,5 mg	Zopiklon: C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Stosować ostrożnie
Kariprazyna, galantamina, haloperidol, reboksetyna, wenlafaksyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Układ oddechowy: inne leki oddziałujące na układ oddechowy		
Lumakaftor / iwakaftor 200/250 mg doustnie dwa razy na dobę	Iwakaftor: C_{max} ↑ 3,6-krotnie, AUC ↑ 4,3-krotnie; Lumakaftor: C_{max} ↔, AUC ↔	Niezalecane
Iwakaftor	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie iwakaftoru.	Stosować ostrożnie
Hormony płciowe i modulatory układu rozrodczego; inne leki ginekologiczne		
Kabergolina, dienogest, uliprystal	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Leki urologiczne		
Awanafil, dapoksetyna, daryfenacyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Przeciwwskazane
Fezoterodyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol	Zaburzenia czynności nerek albo wątroby o nasileniu

	zwiększa stężenia aktywnych metabolitów 5-hydroksymetylotolterodyny.	umiarkowanym albo ciężkim: przeciwwskazane. Łagodne zaburzenia czynności nerek albo wątroby: należy unikać jednoczesnego podawania. Prawidłowa czynność nerek albo wątroby: stosować ostrożnie; maksymalna dawka fezoterodyny to 4 mg.
Solifenacyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie solifenacyny.	Ciężkie zaburzenia czynności nerek: przeciwwskazane. Zaburzenia czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym albo ciężkim: przeciwwskazane. Stosować ostrożnie w przypadku wszystkich innych pacjentów; maksymalna dawka solifenacyny to 5 mg.
Wardenafil	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie wardenafilu.	Przeciwwskazane w przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat; w pozostałych przypadkach: niezalecane.
Alfuzosyna, sylodosyna, tadalafil (zaburzenia wzwodu i łagodny rozrost gruczołu krokowego), tamsulosyna, tolterodyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Niezalecane
Dutasteryd, imidafenacyna, sildenafil (zaburzenia wzwodu)	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia tych leków.	Stosować ostrożnie
Oksybutynina 5 mg	Oksybutynina: C_{max} ↑ 2-krotnie, AUC ↑ 2-krotnie; N-dietylooksybutynina: C_{max} ↔, AUC ↔ Po podaniu przezskórnym: choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenia oksybutyniny po podaniu przezskórnym.	Stosować ostrożnie
Różne leki i inne substancje		
Kolchicyna	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie kolchicyny.	Przeciwwskazane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek albo wątroby. Niezalecane w przypadku pozostałych pacjentów.

Eliglustat	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, przewiduje się, że itrakonazol zwiększa stężenie eliglustatu.	Przeciwwskazane w przypadku osób ze słabym metabolizmem (poor metaboliser, PM) CYP2D6. Przeciwwskazane w przypadku osób z umiarkowanym metabolizmem (intermediate metaboliser, IM) albo z szybkim metabolizmem (extensive metaboliser, EM) CYP2D6 przyjmujących silny albo umiarkowany inhibitor CYP2D6. Stosować ostrożnie w przypadku osób z umiarkowanym i szybkim metabolizmem CYP2D6. W przypadku osób z szybkim metabolizmem CYP2D6 z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć dawkę eliglustatu wynoszącą 84 mg/dobę.
Cynakalcet	Choć nie przeprowadzono bezpośrednich badań, istnieje prawdopodobieństwo, że itrakonazol zwiększa stężenie cynakalcetu.	Stosować ostrożnie

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Itrakonazolu nie wolno stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem stanów zagrażających życiu, w których możliwa korzyść dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu itrakonazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

Dane epidemiologiczne dotyczące stosowania itrakonazolu w pierwszym trymestrze ciąży – głównie u pacjentek leczonych krótkotrwale z powodu kandydozy pochwy i sromu – nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej nienarażonymi na działanie znanych substancji teratogennych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta wieku rozrodczym przyjmuje itrakonazol w postaci kapsułek, powinna stosować antykoncepcję. Skuteczną antykoncepcję należy stosować do czasu wystąpienia miesiączki po zakończeniu leczenia itrakonazolem.

Karmienie piersią

Bardzo mała ilość itrakonazolu przenika do mleka ludzkiego. Podczas karmienia piersią należy rozważyć oczekiwane korzyści ze stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek w stosunku do ryzyka. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, pacjentka nie powinna karmić piersią.

Płodność

U szczurów, itrakonazol nie wpływał na płodność u samców ani samic w przypadku podawania dawek powodujących wystąpienie objawów przedmiotowych toksyczności ogólnej (patrz punkt 5.3). Działanie u ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia i utrata słuchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po podaniu itrakonazolu w postaci kapsułek, zidentyfikowane podczas badań klinicznych i (lub) zgłoszeń spontanicznych były to ból głowy, ból brzucha oraz nudności. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były ciężkie reakcje alergiczne, niewydolność serca i (lub) zastoinowa niewydolność serca i (lub) obrzęk płuc, zapalenie trzustki, ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem) i ciężkie reakcje skórne. Częstość występowania oraz inne zaobserwowane działania niepożądane – patrz tabelaryczne zestawienie poniżej. Dodatkowe informacje dotyczące innych ciężkich działań niepożądanych – patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podane w tabeli poniżej odnoszą się do otwartych badań klinicznych i badań z podwójnie ślełą próbą, w których stosowano itrakonazol w postaci kapsułek u 8499 pacjentów leczonych z powodu grzybicy skóry lub grzybicy paznokci. W tabeli podano także działania niepożądane zgłaszane spontanicznie.

W tabeli poniżej zamieszczono działania niepożądane leku według klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdego układu i narządu objawy niepożądane leku są przedstawione według częstości, zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Rzadko</i>	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość*
<i>Rzadko</i>	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, objawy choroby posurowiczej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

<i>Rzadko</i>	Hipertriglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Często</i>	Ból głowy
<i>Rzadko</i>	Niedoczulica, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie i zamazane widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Rzadko</i>	Przemijająca lub całkowita utrata słuchu*, szумы uszne
Zaburzenia serca	
<i>Rzadko</i>	Zastoinowa niewydolność serca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Rzadko</i>	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	Ból brzucha, nudności
<i>Niezbyt często</i>	Wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, wzdęcia
<i>Rzadko</i>	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia czynności wątroby
<i>Rzadko</i>	Ciężka hepatotoksyczność (w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem)*, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często</i>	Świąd, wysypka, pokrzywka
<i>Rzadko</i>	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, , nadwrażliwość na światło, łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Rzadko</i>	Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia miesiączkowania
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Rzadko</i>	Obrzęk
Badania laboratoryjne	
<i>Rzadko</i>	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej

*patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej podana lista działań niepożądanych związanych z itrakonazolem obejmuje przypadki zgłoszone podczas badań klinicznych itrakonazolu w postaci roztworu doustnego i itrakonazolu podawanego dożylnie, poza działaniem „Zakażenie w miejscu podania leku”, które jest swoiste dla drogi podania w iniekcji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: granulocytopenia, małopłytkowość;

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja rzekomoanafilaktyczna;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia;

Zaburzenia psychiczne: dezorientacja;

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4.), zawroty głowy, senność;

Zaburzenia serca: niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa, tachykardia;

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: obrzęk płuc, bezgłos, kaszel;

Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4.), zapalenie wątroby, żółtaczką;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka rumieniowa, nadmierne pocenie się;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni, ból stawów;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, uczucie zmęczenia, dreszcze;

Badania laboratoryjne: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenia Gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek oceniono u 165 pacjentów w wieku 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 postaci kapsułek 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.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Oprócz działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych i wymienionych powyżej, w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono również poniższe działania niepożądane.

W każdej tabeli częstość występowania sklasyfikowano w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze zgłoszenia.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według częstości występowania w oparciu o współczynnik zgłoszeń spontanicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: choroba posurowicza, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna

Choroby endokrynologiczne

Bardzo rzadko: pseudoaldosteronizm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: hipertrójglicerydemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo rzadko: drżenie

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie i niewyraźne widzenie)

Zaburzenia ucha i błędnika:

Bardzo rzadko: przemijająca albo trwała utrata słuchu

Zaburzenia serca: zastoinowa niewydolność serca, bradykardia

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie, niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona wysypka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło, łysienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi

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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zasadniczo działania niepożądane stwierdzane po przedawkowaniu są zbieżne z działaniami niepożądanymi podczas stosowania itraconazolu (patrz punkt 4.8).

Leczenie

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Można podać węgiel aktywowany, jeśli metoda ta zostanie uznana za odpowiednią.

Usunięcie itraconazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

Zaleca się kontakt z ośrodkiem kontroli zatruc w celu ustalenia najnowszych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: J02A C02

Mechanizm działania

Itraconazol hamuje 14 α -demetylazę grzyba, co wywołuje niedobór ergosterolu i zaburzenia syntezy ściany komórkowej grzyba.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Związek między farmakokinetyką i farmakodynamiką itraconazolu, a także ogólnie – triazoli, jest słabo poznany i złożony z powodu niedostatecznego poznania farmakokinetyki leków przeciwgrzybiczych.

Mechanizmy oporności

Wydaje się, że oporność grzybów na azole rozwija się powoli i często jest wynikiem kilku mutacji genetycznych. Do opisanych mechanizmów należą:

- nadmierna ekspresja *ERG11*, genu, który koduje 14-alfa-demetylazę (enzym docelowy)
- mutacje punktowe w *ERG11*, które prowadzą do zwiększonego powinowactwa 14-alfa-demetylazy do itraconazolu
- nadmierna ekspresja nośnika leku, powodująca zwiększony wpływ itraconazolu z komórek grzyba (tj. usunięcie itraconazolu z docelowego miejsca jego działania)
- oporność krzyżowa. Oporność krzyżowa wśród substancji azolowych obserwowano w obrębie rodzaju *Candida*, lecz oporność jednej substancji z tej grupy niekoniecznie oznacza oporność na inne azole.

Wartości graniczne

Wartości graniczne w przypadku itraconazolu zostały określone w ramach wartości granicznych dla leków przeciwgrzybiczych ustalonych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), wersja 10.0 obowiązująca od 4 lutego 2020 r.

Gatunki z rodzaju <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Wartość graniczna MIC (mg/L)	
	≤S (Wrażliwość)	>R (Oporność)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i>	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i>	1	1
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Obecnie brak wystarczających dowodów, aby określić kliniczne wartości graniczne w przypadku *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondi*³, *Cryptococcus neoformans* oraz wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem w przypadku *Candida*.

Obecnie brak wystarczających dowodów, aby określić kliniczne wartości graniczne w przypadku *Aspergillus niger*^{4,5} oraz wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem w przypadku *Aspergillus spp*⁵.

¹ Zaleca się monitorowanie stężenia minimalnego azolu u pacjentów leczonych z powodu zakażenia grzybiczego.

² Obszar niepewności technicznej (ang. area of technical uncertainty, ATU) wynosi 2 mg/L. Zgłoszenie jako R z następującym komentarzem: „W niektórych sytuacjach klinicznych (nieinwazyjne postaci zakażeń) można stosować itraconazol pod warunkiem zapewnienia wystarczającej ekspozycji”.

³ Epidemiologiczne wartości odcięcia (ang. epidemiological cut-off values, ECOFF) w przypadku tych gatunków są co do zasady wyższe niż w przypadku *C. albicans*.

⁴ Epidemiologiczne wartości odcięcia (ang. epidemiological cut-off values, ECOFF) w przypadku tych gatunków są co do zasady jedno-dwukrotnie rozcieńczenie wyższe niż w przypadku *A. fumigatus*.

⁵ Wartości minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) w przypadku izolatów *A. niger* i *A. versicolor* są co do zasady wyższe niż w przypadku *A. fumigatus*. Nie wiadomo, czy przekłada się to na słabszą odpowiedź kliniczną.

Nie określono interpretacyjnych wartości granicznych dotyczących itraconazolu w przypadku gatunków *Candida* i grzybów strzępkowych na podstawie dokumentu M60 Standardy wydajności oznaczania lekowrażliwości drożdżaków (ang. performance standards antifungal susceptibility testing of yeasts) Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), wydanie drugie, 2020 r.

Częstość występowanie nabytej oporności niektórych gatunków może być różna w zależności od regionu geograficznego i czasu, dlatego pożądane są lokalne informacje na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli to konieczne, należy poradzić się eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalne rozpowszechnienie oporności przydatność leku co najmniej w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Wrażliwość *in vitro* grzybów na itraconazol zależy od wielkości inokulum, temperatury inkubacji, fazy wzrostu grzybów i rodzaju użytej pożywki. Z tych względów minimalne stężenie hamujące itraconazolu może być znacznie zróżnicowane. Wrażliwość przedstawiona w tabeli poniżej jest oparta na wartości MIC₉₀ <1 mg itraconazolu/L. Nie ma korelacji pomiędzy wrażliwością *in vitro* a skutecznością kliniczną.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>

<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp. (włączając <i>H. capsulatum</i>)
<i>Malassezia</i> (dawniej <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Gatunki, w których może wystąpić problemem oporności nabytej
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Gatunki o oporności naturalnej
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Te organizmy mogą występować u pacjentów, którzy powrócili z podróży poza Europę.

² Opisywano oporne na itrakonazol szczepy *Aspergillus fumigatus*.

³ Naturalna pośrednia wrażliwość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 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 µg/mL, 1,1 µg/mL i 2,0 µg/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 szybko się wchłania po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu niezmiennego leku występuje w ciągu 2 do 5 godzin po podaniu dawki doustnej. Obserwowana bezwzględna biodostępność itrakonazolu wynosi około 55%. Biodostępność po podaniu doustnym jest maksymalna, gdy kapsułki podaje się bezpośrednio po pełnym posiłku.

Wchłanianie itrakonazolu w postaci kapsułek jest zmniejszone u pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej) oraz u pacjentów z achlorhydrią wywołaną przez niektóre choroby (patrz punkt 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). W przypadku, gdy itrakonazol podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z napojem typu „cola” niedietetyczna, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora H₂, wchłanianie itrakonazolu było porównywalne z wchłanianiem itrakonazolu po podaniu samego itrakonazolu. (patrz punkt 4.5).

Ekspozycja na itrakonazol w postaci kapsułki jest mniejsza niż ekspozycja na itrakonazol w postaci roztworu doustnego po podaniu takiej samej dawki (patrz punkt 4.4).

Dystrybucja

Większość (99,8%) itrakonazolu w osoczu jest związana z białkami, głównie z albuminą jako główny składnik wiążący (99,6% hydroksymetabolitu). Wykazuje również znaczące powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu w osoczu występuje w postaci niezwiązanej. Pozorna objętość dystrybucji itrakonazolu w organizmie jest wysoka (>700 L), co świadczy o intensywnym przenikaniu do tkanek: stężenia w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, śledzionie i mięśniach były dwa do trzech razy większe niż stężenie w osoczu, a wychwyt itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4-krotnie większy niż przez osocze. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są mniejsze, ale wykazano skuteczność itrakonazolu w przypadku zakażeń płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Itrakonazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do wielu metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie itrakonazolu. Głównym metabolitem jest hydroksyitrakonazol, wykazujący porównywalne do itrakonazolu działanie przeciwgrzybicze *in vitro*. Stężenie tego metabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itrakonazolu.

Eliminacja

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

Jako że redystrybucja itrakonazolu z tkanek zrogowaciałych wydaje się być pomijalna, eliminacja itrakonazolu z tych tkanek ma związek z regeneracją naskórka. W przeciwieństwie do osocza, stężenie w skórze utrzymuje się przez dwa do czterech tygodni po przerwaniu czterotygodniowego leczenia, a w keratynie w paznokciach – gdzie itrakonazol można wykryć już po tygodniu od rozpoczęcia leczenia – przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu trzymiesięcznego okresu leczenia.

Niewydolność wątroby

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki 100 mg itrakonazolu (jedna kapsułka 100 mg) przeprowadzono u 6 zdrowych osób i 12 osób z marskością wątroby. Statystycznie istotne zmniejszenie średniej wartości C_{max} (47%) i dwukrotne zwiększenie okresu półtrwania (37 ± 17 w porównaniu z 16 ± 5 godzin) itrakonazolu obserwowano u osób z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże całkowite narażenie na działanie itrakonazolu, obliczone na podstawie wartości AUC, było podobne u pacjentów z marskością wątroby i u osób zdrowych.

Brak danych na temat długotrwałego stosowania itrakonazolu u pacjentów z marskością wątroby. (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność nerek

Dostępne dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki 200 mg itrakonazolu (4 kapsułki 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 mL/min \times 1,73 m², ogólny

wpływ na organizm określony na podstawie AUC, był nieznacznie zmniejszony w porównaniu z prawidłowymi parametrami populacyjnymi. Badanie to nie wykazało żadnego znamienego wpływu hemodializy lub ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej na farmakokinetykę itrakonazolu (T_{max} , C_{max} i AUC_{0-8 h}). Profile zależności stężenia w osoczu od czasu wykazały duże zróżnicowanie międzyosobnicze we wszystkich trzech grupach.

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej, średnie końcowe okresy półtrwania itrakonazolu 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 itrakonazolu 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 wykazała żadnego wpływu na okres półtrwania ani na klirens itrakonazolu lub hydroksyitakonazolu (patrz także punkt 4.2).

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./dobę, podawano raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylniej w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej w jednorazowej infuzji dożylniej 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:

itakonazol został zbadany w ramach standardowego zestawu nieklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa.

Badania toksyczności ostrej z zastosowaniem itrakonazolu u myszy, szczurów, świnek morskich i psów wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa (trzykrotność do 16-krotności maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi [ang. maximum recommended human dose, MRHD] w oparciu o mg/m²). Badania toksyczności podprzewlekłej po podaniu doustnym u szczurów i psów wykazały szereg narządów albo tkanek docelowych: kora nadnerczy, wątroba i układ fagocytów jednojądrzastych, a także zaburzenia metabolizmu lipidów objawiające się komórkami kępek żółtych w różnych narządach.

Itrakonazol nie jest głównym czynnikiem rakotwórczym u szczurów ani myszy w dawce odpowiednio do 20 i 80 mg/kg. Dane niekliniczne dotyczące itrakonazolu nie wykazały żadnych oznak toksyczności ogólnej, rakotwórczości pierwotnej ani zaburzenia płodności. W przypadku wysokich dawek wynoszących 40 i 80 mg/kg/dobę u szczurów (jednokrotność i dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi w oparciu o mg/m²) zaobserwowano działanie w korze nadnerczy, wątrobie i układzie fagocytów jednojądrzastych, ale jego istotność dla proponowanego zastosowania klinicznego wydawała się niewielka. Wykazano, że itrakonazol w wysokich dawkach powoduje związany z dawką wzrost działania toksycznego u matek, 29 embriotoksyczności i teratogenności u szczurów i myszy. U młodych psów po długotrwałym podawaniu itrakonazolu zaobserwowano ogólną ob-

niżoną gęstość mineralną kości (nie zaobserwowano toksycznego wpływu w dawce do 20 mg/kg stanowiącej dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi w oparciu o mg/m²), zaś u szczurów zaobserwowano zmniejszoną aktywność płytek kostnych, rozrzedzenie warstwy zbitej dużych kości oraz zwiększoną kruchość kości.

W przypadku wysokich dawek badania histologiczne kory nadnerczy wykazały odwracalny obrzęk z przerostem komórkowym warstwy siatkowatej i pasmowatej, co było czasami związane z rozrzedzeniem warstwy kłębkowatej. W przypadku wysokich dawek odnotowano odwracalne zmiany w wątrobie. Zaobserwowano niewielkie zmiany w komórkach zatokowych oraz wakuolizację hepatocytów; to drugie wskazuje na zaburzenia czynności komórek, ale bez widocznych oznak zapalenia wątroby albo martwicy wątroby. Zmiany histologiczne układu fagocytów jednojądrzastych charakteryzowały się głównie makrofagami ze zwiększoną ilością materiału białkopodobnego w różnych tkankach mięszo- wych.

Nie ma oznak mutagennego działania itrakonazolu.

Itrakonazol nie jest głównym czynnikiem rakotwórczym u szczurów ani myszy. Jednakże u samców szczurów częstość występowania mięsaka tkanek miękkich była większa, co przypisuje się zwiększeniu częstości występowania innych niż nowotworowe przewlekłych reakcji zapalnych tkanki łącznej na skutek podwyższonego stężenia cholesterolu i cholesterolozy w tkance łącznej.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Wykazano, że itrakonazol powoduje związany z dawką wzrost działania toksycznego u matek, embriotoksyczności i teratogenności u szczurów i myszy w dawkach wynoszących 40, 80 i 160 mg/kg (półkrotność, jednokrotność i czterokrotność maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi w oparciu o mg/m²). W przypadku szczurów teratogenność obejmowała ciężkie wady szkieletowe; w przypadku myszy obejmowała przepuklinę mózgową i makroglosję. Nie zaobserwowano żadnych działań teratogennych u królików w przypadku dawki do 80 mg/kg (czterokrotność maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi w oparciu o mg/m²).

Nie ma dowodów na pierwotny wpływ na płodność w trakcie leczenia z zastosowaniem itrakonazolu. Wykazano, że itrakonazol w wysokich dawkach powoduje związany z dawką wzrost działania toksycznego u matek, embriotoksyczności i teratogenności u szczurów i myszy. W przypadku szczurów teratogenność obejmowała ciężkie wady szkieletowe; w przypadku myszy obejmowała przepuklinę mózgową i makroglosję.

W modelu szczurzym wykazano, że itrakonazol przenika przez łożysko.

U młodych psów po długotrwałym podawaniu itrakonazolu zaobserwowano ogólną obniżoną gęstość mineralną kości.

W trzech badaniach toksykologicznych z wykorzystaniem szczurów itrakonazol powodował wady kości. Wady obejmowały zmniejszoną aktywność płytek kostnych, rozrzedzenie warstwy zbitej dużych kości oraz zwiększoną kruchość kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kulki cukrowe (skrobia kukurydziana i sacharoza)

Poloksamer 188

Hypromeloza 6 cP

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Indygotyna (E 132)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania po 4, 6, 7, 14, 15 16, 18, 28, 30, 32, 60 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21956

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.07.2025 r.