

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orungal, 100 mg, kapsułki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu (*Itraconazolium*) w postaci granulatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

Kapsułka składa się z części niebieskiej i różowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Orungal w postaci kapsułek jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń:

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

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

<b>Zakażenia narządów płciowych</b>		
<b>Wskazanie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Okres stosowania</b>
Kandydoza sromu i pochwy	200 mg 2 razy na dobę lub 200 mg raz na dobę	1 dzień lub 3 dni

<b>Zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu</b>		
<b>Wskazanie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Okres stosowania</b>
Grzybica skóry	200 mg raz na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 15 dni
Zakażenia okolic o zwiększonej keratynizacji, takie jak grzybica podeszwy stóp i dłoni	200 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę	7 dni lub 30 dni
Łupież pstry	200 mg raz na dobę	7 dni
Kandydoza jamy ustnej	100 mg raz na dobę	15 dni
U niektórych pacjentów z osłabieniem odporności (np. u pacjentów z neutropenią, AIDS lub po przeszczepieniu narządów) może wystąpić zmniejszenie biodostępności itraconazolu po doustnym podaniu produktu Orungal, kapsułki. Z tego powodu może być konieczne podwojenie dawki.		
Grzybicze zapalenie rogówki	200 mg raz na dobę	21 dni Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej

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

Eliminacja itraconazolu ze skóry i paznokci zachodzi wolniej niż z osocza. Optymalne wyniki leczenia pod względem objawów klinicznych i rezultatów badań mikologicznych uzyskuje się w ciągu 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia zakażeń skóry i po 6 do 9 miesiącach od zakończenia leczenia zakażeń paznokci.

<b>Grzybice układowe</b>			
<b>Wskazanie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Średni czas leczenia<sup>1</sup></b>	<b>Uwagi</b>
Aspergiloza	200 mg raz na dobę	2 do 5 miesięcy	Zwiększyć dawkę do 200 mg 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kandydoza	100 do 200 mg raz na dobę	3 tygodnie do 7 miesięcy	Zwiększyć dawkę do 200 mg 2 razy na dobę, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane
Kryptokokoza (bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych)	200 mg raz na dobę	2 miesiące do 1 roku	
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	200 mg 2 razy na dobę	2 miesiące do 1 roku	
Histoplazmoza	od 200 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	8 miesięcy	
Blastomikoza	od 100 mg raz na dobę do 200 mg 2 razy na dobę	6 miesięcy	
Sporotrychoza limfatyczno-skórna i skórna	100 mg lub 200 mg raz na dobę (pojedyncze zmiany) lub 200 mg dwa razy na dobę (rozległe zmiany)	3 miesiące do 6 miesięcy	
Sporotrychoza poza-skórna	200 mg dwa razy na dobę	12 miesięcy	
Parakocydioidomikoza	100 mg raz na dobę	6 miesięcy	Brak danych dotyczących skuteczności stosowania kapsułek Orungal w leczeniu parakocydioidomikozy u pacjentów z AIDS
Chromomikoza	200 mg raz na dobę	6 miesięcy	

<sup>1</sup> Długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej

*Stosowanie u dzieci*

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Orungal w postaci kapsułek u dzieci są ograniczone. Nie zaleca się stosowania tego produktu u dzieci, chyba że stwierdzi się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Patrz punkt 4.4.

*Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Orungal w postaci kapsułek u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Zaleca się stosowanie produktu Orungal w postaci kapsułek u tych osób tylko, jeśli stwierdzi się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Zasadniczo zaleca się, by podczas wyboru dawki u osób w podeszłym wieku wziąć pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz jednoczesne występowanie innych chorób lub stosowanie innych leków. Patrz punkt 4.4.

*Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby*

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

*Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

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

Sposób podawania

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

**4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Orungal kapsułki z niektórymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A4, takimi jak przykłady wymienione poniżej. Zwiększone stężenia tych leków w osoczu, wynikające z jednoczesnego ich stosowania z itrakonazolem, mogą nasilić lub wydłużyć zarówno ich działanie lecznicze, jak i niepożądane, do takiego stopnia, że mogą wystąpić potencjalnie ciężkie zagrożenia. Na przykład zwiększone stężenia niektórych leków w osoczu mogą spowodować wydłużenie odstępu QT i wystąpienie tachyarytmii komorowych, w tym zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* – arytmii mogącej zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.5):

<b>Leki przeciwbólowe; Leki znieczulające</b>		
alkaloidy sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergometryna)		
<b>Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; Leki przeciwmykobakteryjne; Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego</b>		
izawukonazol		
<b>Leki przeciw pasożytnicze; Leki przeciw pierwotniakowe</b>		
halofantryna		
<b>Leki przeciw histaminowe do stosowania ogólnoustrojowego</b>		
astemizol	mizolastyna	terfenadyna
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
irynotekan	wenetoklaks (u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową podczas fazy inicjacji i dostosowania dawki wenetoklaksu)	
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>		
dabigatran	tikagrelor	
<b>Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego</b>		
ombitaswir / paritaprewir / rytonawir (z dazabuwirem lub bez)		
<b>Układ sercowo-naczyniowy (leki działające na układ renina-angiotensyna; leki przeciwnadciśnieniowe; beta-adrenolityki; blokery kanału wapniowego; leki kardiologiczne; leki moczopędne)</b>		
aliskiren beprydyl dyzopiramid dofetylid dronedaron	eplerenon finerenon iwabradyna lerkanidypina nizoldypina	chinidyna ranolazyna syldenafil (nadciśnienie płucne)

<b>Leki żołądkowo-jelitowe, w tym leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne / przeciwwymiotne i przeciw nudnościom; Leki na zaparcia; Leki stosowane w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego</b>		
cyzapryd	domperidon	naloksegol
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
woklosporyna		
<b>Leki modyfikujące stężenie lipidów</b>		
lowastatyna	lomitapid	symwastatyna
<b>Psychoanaleptyki; Psycholeptyki (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i nasenne)</b>		
lurazydon	pimozyd	sertindol
midazolam (doustny)	kwetiapina	triazolam
<b>Leki urologiczne</b>		
awanafil	daryfenacyna	solifenacyna (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby)
dapoksetyna	fezoterodyna (u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby).	wardenafil (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat).
<b>Różne leki i inne substancje</b>		
kolchicyna (u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby)	eliglustat (u pacjentów ze słabym metabolizmem [PMs, <i>poor metabolizers</i> ] CYP2D6, umiarkowanym metabolizmem [IMs, <i>intermediate metabolizers</i> ] CYP2D6 lub intensywnym metabolizmem [EMs, <i>extensive metabolizers</i> ], którzy przyjmują silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6).	

- Produktu Orungal kapsułki nie należy stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności komór serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zakażeń zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).
- Stosowanie produktu Orungal jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia), (patrz punkt 4.6).  
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia produktem Orungal. Stosowanie takiej metody należy kontynuować aż do momentu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania produktu Orungal.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Wpływ na serce*

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

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

Produktu Orungal nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają ryzyko. Określając indywidualnie dla każdego pacjenta stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: nasilenie choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (tj. całkowita dawka dobową) oraz wystąpienie poszczególnych czynników ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, poważne choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których występują obrzęki. Jeśli u pacjenta występuje ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca, należy go poinformować o możliwych objawach podmiotowych i przedmiotowych. Leczenie należy prowadzić ostrożnie, obserwując szczególnie wnikliwie, czy nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie produktu Orungal.

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowym ujemnym działaniem itrakonazolu. Ponadto itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Z tych powodów należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów wapnia, gdyż zwiększa się ryzyko zastoinowej niewydolności serca.

#### *Możliwe interakcje z innymi lekami*

Jednoczesne stosowanie niektórych leków z itrakonazolem może skutkować zmianą skuteczności itrakonazolu i (lub) jednocześnie podawanego leku, działaniami zagrażającymi życiu i (lub) nagłym zgonem. Leki przeciwwskazane, niezalecane lub zalecane do stosowania z ostrożnością z itrakonazolem wymieniono w punktach 4.3 Przeciwwskazania i 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

#### *Nadwrażliwość krzyżowa*

Dostępne dane dotyczące występowania nadwrażliwości krzyżowej na itrakonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli są ograniczone. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Orungal, kapsułki, pacjentom wykazującym nadwrażliwość na inne związki z grupy azoli.

#### *Neuropatia*

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

#### *Utrata słuchu*

Notowano przypadki przemijającej lub trwałej utraty słuchu u pacjentów otrzymujących itrakonazol. W kilku przypadkach pacjent jednocześnie przyjmował chinidynę, której stosowanie z itrakonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 Przeciwwskazania i 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). Utrata słuchu zwykle ustępuje po przerwaniu terapii, lecz u niektórych pacjentów może się utrzymywać.

#### *Oporność krzyżowa*

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

#### *Wpływ produktu na czynność wątroby*

Podczas leczenia produktem Orungal bardzo rzadko obserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem. Większość z tych zaburzeń występowała u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. U niektórych z tych pacjentów nie występowały oczywiste czynniki ryzyka choroby wątroby. W niektórych przypadkach zaburzenia te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych produktem Orungal należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego

powiadomienia lekarza, jeśli wystąpią objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. Jeśli pacjent zgłasza takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Orungal 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 czas połowicznej eliminacji, obserwowany w badaniach klinicznych po jednokrotnym podaniu itrakonazolu w postaci kapsułek, u pacjentów z marskością wątroby.

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

#### *Zmniejszona kwasność soku żołądkowego*

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

#### *Pacjenci z osłabioną odpornością*

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

#### *Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia*

Z powodu właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) produktu Orungal w postaci kapsułek nie zaleca się do rozpoczynania leczenia grzybic układowych bezpośrednio zagrażających życiu.

#### *Pacjenci z AIDS*

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

#### *Mukowiscydoza*

U pacjentów z mukowiscydozą stwierdzono zmienność stężeń terapeutycznych itrakonazolu w stanie stacjonarnym podczas podawania roztworu doustnego itrakonazolu w dawce 2,5 mg/kg dwa razy na dobę. Stężenia > 250 ng/ml w stanie stacjonarnym uzyskiwało około 50% osób w wieku ponad 16 lat, lecz żaden z pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie produktem Orungal, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

#### *Substancje pomocnicze*

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

## **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 czynność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4, inhibitorem glikoproteiny P i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistance protein).

Itrakonazol może modyfikować właściwości farmakokinetyczne innych substancji, które dzielą ten szlak metaboliczny lub szlaki transportu białka.

Leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego (np. leki zobojętniające, takie jak wodorotlenek glinu, lub zmniejszające wydzielanie kwasu, takie jak antagoniści receptora H<sub>2</sub> i inhibitory pompy protonowej) zaburzają wchłanianie itrakonazolu uwalnianego z kapsułek Orungal. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków z itrakonazolem w kapsułkach:

- podczas jednoczesnego stosowania z lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego zaleca się podawanie itrakonazolu z kwaśnymi napojami (typu „cola” niedietetyczna);
- zaleca się, by przyjmować leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po zażyciu produktu Orungal;
- podczas leczenia skojarzonego zaleca się kontrolowanie działania przeciwgrzybiczego itrakonazolu i, w razie konieczności – zwiększenie dawki.

Przykłady leków, które mogą wpływać na stężenie itrakonazolu w osoczu, przedstawiono w tabeli 1 poniżej z podziałem na klasy leków. Przykłady leków, na których stężenie w osoczu może wpływać itrakonazol, przedstawiono w tabeli 2 poniżej. Ze względu na liczbę interakcji nie uwzględniono potencjalnych zmian bezpieczeństwa lub skuteczności jednocześnie podawanych leków. Lista przykładowych leków wchodzących w interakcje, wymienionych w poniższych tabelach, nie jest pełna, dlatego należy zapoznać się z odpowiednimi drukami informacyjnymi każdego leku podawanego jednocześnie z itrakonazolem, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolicznych, interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w związku z jednoczesnym podawaniem.

Interakcje opisane w tych tabelach zostały sklasyfikowane jako przeciwwskazane, niezalecane lub do stosowania z ostrożnością z itrakonazolem, biorąc pod uwagę zakres zwiększenia stężenia i profil bezpieczeństwa leku wchodzącego w interakcje (dodatkowe informacje - patrz także punkty 4.3 i 4.4). Potencjał interakcji wymienionych leków został oceniony na podstawie badań farmakokinetyki u ludzi z itrakonazolem i (lub) badań farmakokinetyki u ludzi z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) i (lub) danych *in vitro*:

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

Interakcje wymienione w tych tabelach zostały określone w badaniach, które przeprowadzono przy zalecanych dawkach itrakonazolu. Jednak zakres interakcji może zależeć od podanej dawki itrakonazolu. Silniejsza interakcja może wystąpić przy większej dawce lub przy krótszym odstępie między kolejnymi dawkami. Ekstrapolację wyników z innymi schematami dawkowania lub różnymi lekami należy wykonywać ostrożnie.



Po zakończeniu leczenia stężenie itrakonazolu w osoczu zmniejsza się do prawie niewykrywalnego stężenia w ciągu 7 do 14 dni, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. U pacjentów z marskością wątroby lub u pacjentów otrzymujących inhibitory CYP3A4, spadek stężenia w osoczu może być jeszcze bardziej stopniowy. Jest to szczególnie ważne na początku terapii lekami, 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

<b>Przykłady produktów leczniczych (pojedyncza dawka doustna [p.o.], chyba że zaznaczono inaczej) w obrębie klasy</b>	<b>Oczekiwany/potencjalny wpływ na stężenie itrakonazolu</b> (↑ = wzrost; ↔ = bez zmian; ↓ = spadek)	<b>Komentarz kliniczny (patrz powyżej, aby uzyskać dodatkowe informacje, a także punkty 4.3 i 4.4)</b>
<b>Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; Leki przeciwmykobakteryjne</b>		
izoniazyd	Chociaż nie badano bezpośrednio, izoniazyd może zmniejszać stężenie itrakonazolu	Niezalecane
ryfampicyna 600 mg podawana doustnie raz na dobę	itakonazol AUC ↓	Niezalecane
ryfabutyna 300 mg podawana doustnie raz na dobę	itakonazol C <sub>max</sub> ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niezalecane
cyprofloksacyna 500 mg podawana doustnie dwa razy na dobę	itakonazol C <sub>max</sub> ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Stosować ostrożnie
erytromycyna 1 g	itakonazol C <sub>max</sub> ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Stosować ostrożnie
klarytromycyna 500 mg podawana doustnie dwa razy na dobę	itakonazol C <sub>max</sub> ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwpadaczkowe</b>		
karbamazepina, fenobarbital	Chociaż nie badano bezpośrednio, leki te mogą zmniejszać stężenie itrakonazolu	Niezalecane
fenytoina 300 mg podawana doustnie raz na dobę	itakonazol C <sub>max</sub> ↓ 83%, AUC ↓ 93% hydroksyitakonazol C <sub>max</sub> ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niezalecane
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
idelalizyb	Chociaż nie badano bezpośrednio, idelalizyb może zwiększać stężenie itrakonazolu	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego</b>		
ombitaswir/paritaprewir/rytonawir (z dazabuwirem lub bez)	Chociaż nie badano ich bezpośrednio, oczekuje się, że leki te zwiększą stężenie itrakonazolu	Przeciwwskazane
efawirenz 600 mg	itakonazol C <sub>max</sub> ↓ 37%, AUC ↓ 39%; hydroksyitakonazol C <sub>max</sub> ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niezalecane
newirapina 200 mg podawana doustnie raz na dobę	itakonazol C <sub>max</sub> ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niezalecane
kobicystat, darunawir (wzmocniony), elwitegrawir (wzmocniony rytonawirem), fosamprenawir (wzmocniony rytonawirem), rytonawir, sakwinawir (wzmocniony rytonawirem)	Chociaż nie badano ich bezpośrednio, oczekuje się, że leki te zwiększą stężenie itrakonazolu	Stosować ostrożnie

indynawir 800 mg podawany doustnie trzy razy na dobę	Stężenie itrakonazolu ↑	Stosować ostrożnie
<b>Blokery kanału wapniowego</b>		
diltiazem	Chociaż nie badano bezpośrednio, diltiazem może zwiększać stężenie itrakonazolu	Stosować ostrożnie
<b>Leki hamujące wytwarzanie kwasu solnego i leki alkalizujące</b>		
leki zobojętniające sok żołądkowy (glinu, wapnia, magnezu lub sodu wodorowęglan), anatagoniści receptora H <sub>2</sub> (np. cymetydyna, ranitydyna), inhibitory pompy protonowej (np. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	itakonazol C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓	Stosować ostrożnie
<b>Układ oddechowy: Inne produkty lecznicze dla układu oddechowego</b>		
lumacaftor/iwacaftor 200/250 mg podawane doustnie dwa razy na dobę	Stężenie itrakonazolu ↓	Niezalecane
<b>Różne</b>		
Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Chociaż nie badano bezpośrednio, ziele dziurawca zwyczajnego może zmniejszać stężenie itrakonazolu	Niezalecane

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

<b>Przykłady produktów leczniczych (pojedyncza dawka doustna [p.o.], chyba że zaznaczono inaczej) w obrębie klasy</b>	<b>Oczekiwany/potencjalny wpływ na stężenie itrakonazolu (↑ = wzrost; ↔ = bez zmian; ↓ = spadek)</b>	<b>Komentarz kliniczny (patrz powyżej, aby uzyskać dodatkowe informacje, a także punkty 4.3 i 4.4)</b>
<b>Leki przeciwbólowe; Leki znieczulające</b>		
alkaloidy sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergometryna)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
eletryptan, fentanyl	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Niezalecane
alfentanyl, buprenorfina (dożylnie i podjęzykowo), kanabinoidy, metadon, sufentanyl	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
oksykodon 10 mg podawany doustnie	oksykodon podawany doustnie: C <sub>max</sub> ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-krotny	Stosować ostrożnie
oksykodon podawany dożylnie 0,1 mg/kg	oksykodon podany dożylnie: AUC ↑ 51%	Stosować ostrożnie

<b>Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; Leki przeciwmikobakteryjne; Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego</b>		
izawukonazol	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie izawukonazolu	Przeciwwskazane
bedakilina	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie bedakiliny	Niezalecane
ryfabutyna 300 mg podawana doustnie raz na dobę	Stężenie ryfabutyny ↑ (zakres nieznan)	Niezalecane
klarytromycyna 500 mg podawana doustnie dwa razy na dobę	Stężenie klarytromycyny ↑	Stosować ostrożnie
delamanid	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie delamanidu	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwpadaczkowe</b>		
karbamazepina	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie karbamazepiny	Niezalecane
<b>Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne</b>		
meloksykam 15 mg	meloksykam $C_{max}$ ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciw pasożytnicze; Leki przeciw pierwotniakowe</b>		
halofantryna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie halofantryny	Przeciwwskazane
artemeter-lumefantryna, prazykwantel	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
chinina 300 mg	chinina $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 96%	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego</b>		
astemizol, mizolastyna, terfanadyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
ebastyna 20 mg	ebastyna $C_{max}$ ↑ 2,5-krotny, AUC ↑ 6,2-krotny karabastyna $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-krotny	Niezalecane
bilastyna, rupatydyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
irynotekan	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie irynotekanu i jego aktywnego metabolitu	Przeciwwskazane
wenetoklaks	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie wenetoklaksu.	Przeciwwskazane u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w fazie inicjacji i dostosowania dawki wenetoklaksu. W pozostałych przypadkach nie zaleca się stosowania, chyba że

		korzyści przeważają nad ryzykiem. Patrz charakterystyka produktu leczniczego wenetoklaksu.
aksytynib, bosutynib, kabazytaksel, kabozantynib, ceritynib, crizotynib, dabrafenib, dasatinib, docetaksel, ewerolimus, glasdegib, ibrutynib, lapatynib, nilotynib, pazopanib, regorafenib, sunitynib, temsyrolimus, trabektedyna, trastuzumab, emtanzyna, alkaloidy barwinka (np. winflunina, winorelbina)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków, z wyjątkiem kabazytakselu i regorafenibu. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany ekspozycji na kabazytaksel, ale zaobserwowano dużą zmienność wyników. Oczekuje się, że AUC regorafenibu spadnie (poprzez oszacowanie grupy aktywnej)	Niezalecane
kobimetynib 10 mg	kobimetynib $C_{max}$ ↑ 3,2-krotne, AUC ↑ 6,7-krotny	Niezalecane
entrektynib	entrektynib $C_{max}$ ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-krotny	Niezalecane
olaparyb 100 mg	olaparyb $C_{max}$ ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-krotny	Niezalecane
talazoparyb	talazoparyb $C_{max}$ ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Niezalecane
alitretynoina (doustna), bortezomib, brentuksymab, wedotyna, erlotynib, idelalizyb, imatynib, nintedanib, panobinostat, ponatynib, ruksolitynib, sonidegib, tretynoina (doustna)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
busulfan 1 mg/kg podawany co 6h	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
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>		
dabigatran, tykagrelor	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
apiksaban, edoksaban, rywaroksan, worapaksar	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Niezalecane
cylostazol, kumaryny (np. warfaryna)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
<b>Leki przeciwvirusowe do stosowania ogólnego</b>		
ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (z dazabuwirem lub bez)	itrakonazol może zwiększać stężenie parytaprewiru	Przeciwwskazane
elbaswir/grazoprewir, fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF), fumaran dyzoproksylu tenofowiru (TDF)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Niezalecane

kobicystat, elwitegrawir (wzmocniony rytonawirem), glekaprewir/pibrentaswir, marawirok, rytonawir, sakwinawir	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
indynawir 800 mg podawany doustnie trzy razy na dobę	indynawir $C_{max}$ ↔, AUC ↑	Stosować ostrożnie
<b>Układ sercowo-naczyniowy (leki działające na układ renina-angiotensyna; Leki przeciwnadciśnieniowe; Beta-adrenolityki; Blokery kanału wapniowego; Terapia kardiologiczna; leki moczopędne)</b>		
beprydyl, dyzopiramid, dofetylid, dronedaron, eplerenon, finerenon, iwabradyna lerkanidypina, nizoldypina, ranolazyna, syldenafil (nadciśnienie płucne)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
aliskiren 150 mg,	aliskiren $C_{max}$ ↑ 5,8-krotnie, AUC ↑ 6,5-krotnie	Przeciwwskazane
chinidyna 100 mg	chinidyna $C_{max}$ ↑ 59%, AUC ↑ 2,4- krotne	Przeciwwskazane
felodypina 5 mg	felodypina $C_{max}$ ↑ 7,8-krotne, AUC ↑ 6,3-krotne	Niezalecane
riociguat, tadalafil (nadciśnienie płucne)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Niezalecane
bozentan, diltiazem, guanafacyna, inne pochodne dihydropirydyny (np. amlodypina, isradypina, nefidypina, nimodypina), werapamil	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
digoksyna 0,5 mg	digoksyna $C_{max}$ ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Stosować ostrożnie
nadolol 30 mg	nadolol $C_{max}$ ↑ 4,7-krotne, AUC ↑ 2,2- krotne	Stosować ostrożnie
<b>Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego; Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych</b>		
cyklezonid, salmeterol	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie salmeterolu i aktywnego metabolitu cyklezonidu	Niezalecane
budezonid podawany wziewnie 1 mg w dawce pojedynczej	budezonid podawany wziewnie $C_{max}$ ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-krotny; budezonid (inne postacie) Stężenie ↑	Stosować ostrożnie
deksametazon podawany dożylnie 5 mg deksametazon 4,5 mg podawany doustnie	deksametazon podawany dożylnie: $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,3-krotne deksametazon podawany doustnie: $C_{max}$ ↑ 69%, AUC ↑ 3,7- krotne	Stosować ostrożnie
flutykazon podawany wziewnie 1 mg podawany dwa razy na dobę	Stężenie flutykazonu INH ↑	Stosować ostrożnie

metylprednizolon 16 mg,	metylprednizolon podawany doustnie $C_{max}$ ↑ 92%, AUC ↑ 3,9- krotne metylprednizolon podawany dożylnie AUC ↑ 2,6-krotne	Stosować ostrożnie
flutykazon donosowy	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie flutykazonu podawanego donosowo	Stosować ostrożnie
<b>Leki stosowane w cukrzycy</b>		
repaglinid 0,25 mg	repaglinid $C_{max}$ ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Stosować ostrożnie
saksagliptyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie saksagliptyny	Stosować ostrożnie
<b>Leki żołądkowo-jelitowe, w tym leki przeciwbiegunkowe, jelitowe Leki przeciwzapalne/przeciwnieinfekcyjne; Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom; Leki na zaparcia; Leki stosowane w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego</b>		
cyzapryd, Naloksegol	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
domperidon 20 mg	domperidon $C_{max}$ ↑ 2,7-krotne, AUC ↑ 3,2-krotny	Przeciwwskazane
aprepitant, loperamid, netupitant	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
woklosporyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie woklosporyny	Przeciwwskazane
syrolimus (rapamycyna)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie syrolimusa	Niezalecane
cyklosporyna, takrolimus	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
takrolimus podawany dożylnie 0,03 mg/kg podawany raz na dobę	Stężenie takrolimusu po podaniu dożylnym ↑	Stosować ostrożnie
<b>Leki modyfikujące stężenie lipidów</b>		
lomitapid	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie lomitapidu	Przeciwwskazane
lowastatyna 40 mg,	lowastatyna $C_{max}$ ↑ 14,5-> 20-krotne, AUC ↑> 14,8 -> 20-krotne kwas lowastatynowy $C_{max}$ ↑ 11.5-13- krotnie, AUC ↑ 15.4-20-krotnie	Przeciwwskazane
symwastatyna 40 mg	kwas symwastatynowy $C_{max}$ ↑ 17- krotny, AUC ↑ 19-krotny	Przeciwwskazane
atorwastatyna	kwas atorwastatynowy: $C_{max}$ ↔ -↑ do 2,5 razy, AUC ↑ 40% do 3 razy	Niezalecane
<b>Psychoanaleptyki; Psycholeptyki (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i nasenne)</b>		
lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol	Chociaż nie badano bezpośrednio, itakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
midazolam (doustny) 7,5 mg	midazolam (doustny) $C_{max}$ ↑ 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-krotny	Stosować ostrożnie
arypiprazol 3 mg	arypiprazol $C_{max}$ ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Stosować ostrożnie
brotyzolam 0,5 mg	brotyzolam $C_{max}$ ↔ AUC ↑ 2,6-krotnie	Stosować ostrożnie
bupiron 10 mg	bupiron $C_{max}$ ↑ 13,4-krotny, AUC ↑ 19,2-krotny	Stosować ostrożnie
midazolam (dożylnie) 7,5 mg	midazolam (dożylnie) 7,5 mg: stężenie ↑; Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie midazolamu po podaniu na błonę śluzową jamy ustnej	Stosować ostrożnie
rysperydon 2-8 mg/dzień	Stężenie rysperydonu i aktywnego metabolitu ↑	Stosować ostrożnie
zopiklon 7,5 mg	zopiklon $C_{max}$ ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Stosować ostrożnie
kariprazyna, galantamina, haloperydol, reboksetyna, wenlafaksyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
<b>Układ oddechowy: Inne produkty lecznicze dla układu oddechowego</b>		
lumakaftor/iwakaftor 200/250 mg podawane doustnie dwa razy na dobę	iwakaftor $C_{max}$ ↑ 3,6-krotne, AUC ↑ 4,3-krotne lumakaftor $C_{max}$ ↔, AUC ↔	Niezalecane
iwakaftor	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie iwakaftoru	Stosować ostrożnie
<b>Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Inne leki ginekologiczne</b>		
kabergolina, dienogest, ulipristal	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
<b>Leki urologiczne</b>		
awanafil, dapoksetyna, daryfenacyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Przeciwwskazane
fezoterodyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie aktywnych metabolitów, 5-hydroksymetylotolterodyny	Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby: przeciwwskazane Łagodne zaburzenia czynności nerek lub wątroby: należy unikać jednoczesnego stosowania Pacjenci z prawidłową czynnością nerek lub wątroby: należy zachować ostrożność, stosując maksymalną dawkę fezoterodyny 4 mg.
solifenacyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie solifenacyny	Ciężkie zaburzenia czynności nerek: Przeciwwskazane Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby: Przeciwwskazane

		Należy zachować ostrożność u wszystkich pozostałych pacjentów, u których maksymalna dawka solifenacyny wynosi 5 mg.
wardenafil	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie wardenafilu	Przeciwwskazane u pacjentów w wieku powyżej 75 lat; w innych przypadkach: niezalecane.
alfuzosyna, sylodosyna, adalafil (zaburzenia erekcji i łagodny przerost prostaty), tamsulosyna, tolterodyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Niezalecane
dutasteryd, imidafenacyna, sildenafil (zaburzenia erekcji)	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie tych leków	Stosować ostrożnie
oksybutynina 5 mg	oksybutynina $C_{max}$ ↑ 2-krotnie, AUC ↑ 2-krotnie N- dietylooksybutynina $C_{max}$ ↔ AUC ↔  Po podaniu przeskórnym: Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie oksybutyniny po podaniu przeskórnym	Stosować ostrożnie
<b>Różne leki i inne substancje</b>		
kolchicyna	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie kolchicyny	Przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Niezalecane u innych pacjentów.
eliglustat	Chociaż nie badano bezpośrednio, oczekuje się, że itrakonazol zwiększy stężenie eliglustatu	Przeciwwskazane u pacjentów ze słabym metabolizmem CYP2D6. Przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanym metabolizmem CYP2D6 lub pacjentów z intensywnym metabolizmem CYP2D6 przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6. Stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym i intensywnym metabolizmem CYP2D6. W przypadku pacjentów z intensywnym metabolizmem CYP2D6 i z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy



		rozważyć podanie dawki eliglustatu 84 mg/dobę.
cinakalcet	Chociaż nie badano bezpośrednio, itrakonazol może zwiększać stężenie cynakalcetu	Stosować ostrożnie

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

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

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

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

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

Dane epidemiologiczne, dotyczące stosowania produktu Orungal w trakcie pierwszego trymestru 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. W modelu u szczurów wykazano przenikanie itrakonazolu przez łożysko.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

Patrz punkt 5.3.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań wpływu itrakonazolu 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

Działania niepożądane są zdarzeniami niepożądanymi, które powiązano ze stosowaniem itrakonazolu, w oparciu o kompleksową ocenę dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych. Nie można wiarygodnie ustalić związku przyczynowego ze stosowaniem itrakonazolu, w odniesieniu do

poszczególnych przypadków. Ze względu na to, że badania kliniczne przeprowadzane są w bardzo zmiennych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych, obserwowanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego, nie powinna być bezpośrednio porównywana do częstości występowania działań niepożądanych wykazanych w badaniach klinicznych innego produktu leczniczego oraz nie musi odpowiadać częstości występowania takich działań obserwowanych w praktyce klinicznej.

*Dane uzyskane podczas badań klinicznych*

Bezpieczeństwo stosowania produktu Orungal, kapsułki, oceniano u 8499 pacjentów biorących udział w 107 otwartych badaniach klinicznych i badaniach z podwójnie ślełą próbą. Z 8499 pacjentów przyjmujących produkt Orungal, kapsułki, 2104 pacjentów przyjmowało produkt w trakcie badań z podwójnie ślełą próbą. Każdy z 8499 pacjentów otrzymał co najmniej jedną dawkę produktu Orungal, kapsułki, w leczeniu grzybicy skóry lub grzybicy paznokci i dostarczył danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Tabela 3 przedstawia działania niepożądane stwierdzone u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych produktem Orungal w trakcie badań klinicznych.

<b>Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone u <math>\geq 1\%</math> pacjentów leczonych produktem Orungal w trakcie 107 badań klinicznych</b>	
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> Działanie niepożądane	Orungal, kapsułki % (n=8499)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Ból głowy	1,6
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności	1,6
Ból brzucha	1,3

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane stwierdzone u  $< 1\%$  pacjentów leczonych produktem Orungal, kapsułki, w trakcie badań klinicznych.

<b>Tabela 4. Działania niepożądane stwierdzone u <math>&lt; 1\%</math> pacjentów leczonych produktem Orungal w trakcie 107 badań klinicznych</b>	
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> Działanie niepożądane	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Zapalenie błony śluzowej nosa	
Zapalenie zatok	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Leukopenia	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nadwrażliwość	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zaburzenia smaku	
Niedoczulica	
Parestezje	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Szumy uszne	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Zaparcie	
Biegunka	
Niestrawność	
Wzdęcia	
Wymioty	

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>
Zaburzenia czynności wątroby
Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>
Świąd
Wysypka
Pokrzywka
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>
Wielomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>
Zaburzenia erekcji
Zaburzenia miesiączkowania
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>
Obrzęk

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Orungal, kapsułki, oceniono u 165 pacjentów w wieku 1 do 17 lat, biorących udział w 14 badaniach klinicznych (4 badania z kontrolą placebo i z podwójnie ślepią 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 produktu Orungal w leczeniu zakażeń grzybiczych i dostarczyli danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

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

### *Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu*

Działania niepożądane stwierdzone po raz pierwszy po wprowadzeniu leku do obrotu w odniesieniu do wszystkich postaci farmaceutycznych produktu Orungal przedstawiono w Tabeli 5.

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

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Orungal do obrotu wg kategorii częstości na podstawie doniesień spontanicznych</b>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	zespół choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	pseudoaldosteronizm
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	hipertriglicydemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	

<i>Bardzo rzadko</i>	drżenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	zaburzenia widzenia (w tym podwójne i niewyraźne widzenie)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	przemijająca lub trwała utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	zastoinowa niewydolność serca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	ciężka hepatotoksyczność (w tym kilka przypadków zgonów z powodu ostrej niewydolności wątroby)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie, nadwrażliwość na światło
<b>Badania laboratoryjne</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**4.9 Przedawkowanie**Leczenie

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

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe.

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

Wskazane jest skontaktowanie się z centrum 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

i tetrazolu, kod ATC: J02A C02.

#### Mechanizm działania

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

#### Zależności farmakokinetyczno/farmakodynamiczne

Zależności farmakokinetyczno/farmakodynamiczne itrakonazolu i triazoli nie zostały dobrze zbadane.

#### Działanie farmakodynamiczne

Itrakonazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania.

#### Punkty graniczne

Punkty graniczne dla itrakonazolu ustalono w punktach granicznych dla leków przeciwgrzybiczych Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), wersja 10.0, ważna od 2020-02-04.

Gatunki z rodzaju <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Punkt graniczny MIC (mg/l)	
	≤ S (wrażliwy)	> R (oporny)
<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> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> <sup>1,2</sup>	1	1

Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić kliniczne punkty graniczne dla *Candida glabrata*<sup>3</sup>, *C. krusei*<sup>3</sup>, *C. guilliermondii*<sup>3</sup>, *Cryptococcus neoformans*, oraz punkty graniczne niezwiązane z gatunkami dla *Candida*.

Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić kliniczne punkty graniczne dla *Aspergillus niger*<sup>4,5</sup> oraz punkty graniczne niezwiązane z gatunkami dla *Aspergillus* spp<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Zaleca się monitorowanie spadków stężeń azoli u pacjentów leczonych z powodu zakażenia grzybiczego.

<sup>2</sup> Obszar niepewności technicznej (ATU) wynosi 2. Zgłoszenie jako R z następującym komentarzem: „W niektórych sytuacjach klinicznych (nieinwazyjne postaci zakażeń) można stosować itrakonazol pod warunkiem zapewnienia wystarczającej ekspozycji”.

<sup>3</sup> Epidemiologiczne wartości odcięcia (ECOFF) dla tych gatunków są na ogół wyższe niż dla *C. albicans*.

<sup>4</sup> Epidemiologiczne wartości odcięcia (ECOFF) dla tych gatunków są na ogół o jedno-dwukrotne rozcieńczenie wyższe niż dla *A. fumigatus*.

<sup>5</sup> Wartości MIC dla izolatów *A. niger* i *A. versicolor* są generalnie wyższe niż dla *A. fumigatus*. Nie wiadomo, czy przekłada się to na gorszą odpowiedź kliniczną.

Interpretacyjnych punktów granicznych dla itrakonazolu nie ustalono dla gatunków z rodzaju *Candida* i grzybów strzępkowych z zastosowaniem metod zgodnych z Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd edition, 2020.

Badania *in vitro* wykazały, że itrakonazol, zastosowany w stężeniach zwykle ≤1 µg/ml, hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym:

*Candida* spp. (w tym *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* i *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*,

*Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., w tym *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (wcześniej *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* i *Trichosporon* spp. Itrakonazol wykazywał także działanie *in vitro* przeciw *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. oraz różnym innym drożdżakom i grzybom.

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

Podstawowe grzyby, których wzrostu nie hamuje itrakonazol, należą do następujących gatunków: *Zygomycetes* (np. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. oraz *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. i *Scopulariopsis* spp.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

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

### Wchłanianie

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

Wchłanianie itrakonazolu w kapsułkach jest zmniejszone u pacjentów ze zmniejszoną kwasnością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu w żołądku (np. antagoniści receptora  $H_2$ , 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 produkt Orungal podawany jest z kwaśnym napojem (np. typu „cola” niedietetyczna). W przypadku, gdy produkt Orungal podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z niedietetyczną colą, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora  $H_2$ , wchłanianie itrakonazolu było porównywalne z wchłanianiem itrakonazolu po podaniu samego produktu Orungal (Patrz punkt 4.5).

### Dystrybucja

Itrakonazol w większości wiąże się z białkami osocza (99,8%), szczególnie z albuminami (metabolit hydroksylowany – w 99,6%). Wykazuje on także powinowactwo do lipidów. Tylko 0,2% itrakonazolu w osoczu występuje w postaci wolnego leku. Itrakonazol jest rozmieszczany w organizmie z dużą

pozorną objętością dystrybucji (>700 l), co świadczy o znacznym stopniu rozmieszczenia w tkankach. Stwierdzono, że jego stężenie w płucach, nerkach, wątrobie, kościach, żołądku, śledzionie i mięśniach jest od 2 do 3 razy większe niż w osoczu, a wychwyty itrakonazolu przez tkanki zrogowaciałe, szczególnie przez skórę, jest do 4 razy większy. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są mniejsze.

### Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie itrakonazolu.

Głównym metabolitem jest hydroksyittrakonazol, wykazujący porównywalne do itrakonazolu działanie przeciwgrzybicze *in vitro*. Stężenie tego metabolitu w osoczu jest około dwukrotnie większe niż stężenie itrakonazolu.

### Eliminacja

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 6 zdrowych pacjentów i 12 pacjentów z marskością wątroby, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg itrakonazolu w kapsułkach. Stwierdzono znaczące zmniejszenie średniego  $C_{max}$  (47%) i dwukrotne zwiększenie czasu półtrwania eliminacji ( $37 \pm 17$  godzin vs.  $16 \pm 5$  godzin) itrakonazolu u pacjentów 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 dotyczących długotrwałego leczenia itrakonazolem pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

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

Po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej, 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 hydroksyittrakonazolu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania itrakonazolu w populacji dzieci i młodzieży są ograniczone. Badania kliniczne farmakokinetyki, z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 5 miesięcy do 17 lat, przeprowadzono z użyciem itrakonazolu w postaci kapsułek, roztworu doustnego i w postaci do podawania dożylnego. Poszczególne dawki itrakonazolu w postaci kapsułek i roztworu doustnego wynosiły od 1,5 do 12,6 mg/kg mc./dobę, podawane raz lub dwa razy na dobę. Itrakonazol w postaci dożylny podawany był albo w dawce 2,5 mg/kg mc. w jednorazowej infuzji dożylny albo w dawce 2,5 mg/kg mc. 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

Itrakonazol badano z zastosowaniem standardowego zestawu badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa.

Itrakonazol nie jest pierwotnym czynnikiem rakotwórczym u szczurów w dawkach do 13 mg/kg/dobę (samce) i 52 mg/kg/dobę (samice) lub u myszy w dawkach do 80 mg/kg/dobę (1-krotność MRHD, ang. Maximum Recommended Human Dose w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę).

Przedkliniczne dane dotyczące itrakonazolu nie wykazały genotoksyczności, pierwotnego działania rakotwórczego ani upośledzenia płodności. W dużych dawkach, 40 i 80 mg/kg/dobę u szczurów (1-krotność i 2-krotność MRHD w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę) stwierdzono oddziaływanie na korę nadnerczy, wątrobę i układ fagocytów jednojądrzastych, ale działanie to wydaje się mieć niewielkie znaczenie dla proponowanego zastosowania klinicznego. Stwierdzono także zaburzenia metabolizmu lipidów w różnych narządach w postaci komórek piankowych.

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

U młodych psów, w wyniku przewlekłego podawania itrakonazolu, obserwowano ogólną niższą gęstość mineralną kości (nie zaobserwowano toksyczności do 20 mg/kg/dobę [2-krotność MRHD w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę]).

W trzech badaniach toksykologicznych, przeprowadzonych na szczurach, itrakonazol powodował rozwój wad układu kostnego: zmniejszenie aktywności w obrębie płytek kości, zmniejszenie grubości warstwy zbitnej kości długich oraz stwierdzono zwiększoną łamliwość kości.

#### Rakotwórczość i mutagenność



IE/H/xxxx/WS/230 decyzja z dnia 12.06.2024 - (DZL-ZLN.4020.3296.2023 z dnia 27.08.2024)

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

Brak danych świadczących o mutagennym działaniu itrakonazolu.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Stwierdzono, że itrakonazol powodował, zależny od dawki, wzrost toksyczności dla matek, embriotoksyczności i teratogenności u szczurów przy dawkach od 40 mg/kg/dobę (1-krotność MRHD w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę) i myszy w dawkach od 80 mg/kg/dobę (1-krotność MRHD w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę).

Działanie teratogenne u szczurów objawiało się powstawaniem dużych wad układu kostnego; u myszy prowadziło do powstawania przepuklin mózgowych i makroglosji (przerost masy języka). Nie stwierdzono działania teratogennego u królików w dawce do 80 mg/kg/dobę (4-krotność MRHD w oparciu o mg/m<sup>2</sup>/dobę).

Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu itrakonazolu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

#### Skład kapsułki

##### *Część niebieska*

sól sodowa dwusulfonianu indygotyny (E 132)  
dwutlenek tytanu (E 171)  
żelatyna

##### *Część różowa*

sól sodowa erytrozyny (E 127)  
żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/LDPE/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają: 4 kapsułki, 15 kapsułek lub 28 kapsułek.

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

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/0043

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.04.1993 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2009 r.

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

12.06.2024