

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPORANOX 10 mg / ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml oral çözelti 10 mg itrakonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 190 mikroL/mL

Propilen glikol 100 mikroL/mL

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

SPORANOX berrak, kiraz aromalı sarı ile kehribar rengi arası oral bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPORANOX aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

- HIV pozitif veya diğer bağışıklığı bozulmuş hastalarda oral ve/veya özofajiyal kandidiyazis tedavisinde.
- Standart terapinin uygun olmadığı durumlarda, hematolojik malignitesi olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılan ve nötrojeni gelişimi (< 500 hücre/ mikroL) beklenen hastalardaki itrakonazole duyarlı olduğu düşünülen derin fungal (mantar) enfeksiyonların profilaksisinde. Şu anda aspergillozis enfeksiyonunun önlenmesinde yeterli klinik etkililik verisi bulunmamaktadır.

Antifungal ajanların uygun kullanımı hakkında ulusal ve/veya lokal kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisi

Bir hafta süreyle günde iki defada veya alternatif olarak bir defada verilen 200 mg (2 ölçek). Bir haftalık tedaviden sonra yanıt alınamazsa tedaviye bir hafta daha devam edilmelidir.

Flukonazole dirençli oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisi

İki hafta süreyle günde iki kez 100-200 mg (1-2 ölçek). İki haftalık tedaviden sonra yanıt alınamazsa tedaviye iki hafta daha devam edilmelidir. Hiçbir iyileşme belirtisi olmazsa 400 mg'lık doz 14 günden fazla kullanılmamalıdır.

Fungal enfeksiyonların profilaksisi

Günde iki defada 5 mg/kg uygulanır. Klinik çalışmalarda profilaksi tedavisine sitostatik tedaviden hemen önce ve genelde transplantasyon prosedüründen bir hafta önce başlanmıştır. Hemen hemen tüm derin fungal enfeksiyonlar hastalardaki nötrofil sayısı 100 hücre/ mikro L altına düştüğünde görülür. Tedaviye nötrofil sayısı normalleşene (örn. >1000 hücre/ mikroL) kadar devam edilmiştir.

Uygulama şekli

SPORANOX'un en iyi şekilde emilebilmesi için aç karnına alınması gerekir (hastaların ilacı aldıktan sonra en az bir saat yemek yememesi önerilir).

Oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisinde, çözelti ağız boşluğu içinde dolaştırılmalı (yaklaşık 20 saniye kadar) ve yutulmalıdır. Yutmadan sonra, ağız suyla çalkalanmamalıdır.

Klinik çalışmalardaki nötropenik hastalarda farmakokinetik parametreler bireylerarası anlamlı değişiklik göstermektedir. Gastrointestinal hasar, diyare varlığında ve SPORANOX'un uzatılmış kullanımlarında, kan seviyelerinin izlenmesi değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Karaciğer yetmezliği :

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği :

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda itrakonazole maruziyet azalabilir ve kapsül formülasyonunu alan kişilerde geniş bireyler arası değişiklik görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Bu hasta grubunda bu ilaç kullanılırken

dikkatli olunmalıdır ve doz ayarlaması ya da klinik etkililik değerlendirmesine dayandırılarak alternatif antifungal tedaviye geçiş değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon :

SPORANOX'un pediyatrik hastalarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Fungal enfeksiyonların profilaksisi: Nötropenik çocuklarda hiçbir etkililik verisi yoktur. Günde iki defada uygulanan 5 mg/kg'lık doz ile elde edilmiş olan sınırlı bir güvenlilik deneyimi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Geriatrik popülasyon :

SPORANOX'un yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçiminin, artan karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyon yetmezliği ve beraberindeki diğer hastalıkların ve ilaç tedavilerinin sıklığı göz önünde bulundurularak yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

SPORANOX, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

CYP3A4 substratlarının SPORANOX ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

SPORANOX, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalığı olanlarda veya KKY hikayesi bulunanlarda olduğu gibi ventriküler disfonksiyon bulguları olan hastalarda yaşamı tehdit eden ya da diğer ciddi enfeksiyonlar haricinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

SPORANOX, gebelikte kullanılmamalıdır (hayatı tehdit edici durumlar hariç) (bkz. Bölüm 4.6).

Metadon ve felodipin ile itrakonazol etkileştiği için itrakonazolün bu ilaçlardan herhangi birisi ile kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çapraz aşırı duyarlılık:

İtrakonazol ve diğer azol antifungaller arasında çapraz aşırı duyarlılık olduğuna ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Başka bir azole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara, SPORANOX reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak etkiler:

SPORANOX IV ile sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda geçici asemptomatik bir düşüş gözlemlenmiştir.

İtrakonazolün negatif inotrop etkisi görülmüş ve SPORANOX'a bağlı konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Günde toplam 400 mg'dan yüksek dozla tedavi edilen hastalarda, daha düşük toplam dozlarla tedavi görenlere göre daha fazla oranda kalp yetmezliği spontan bildirim yapılmış olması, itrakonazolün günlük toplam dozunun artışıyla kalp yetmezliği riskinin artabileceğine işaret eder.

İlacın kullanımıyla elde edilecek yarar, olası riskten açıkça fazla olmadıkça SPORANOX konjestif kalp yetmezliği veya hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastanın yarar/risk değerlendirmesi yapılırken; endikasyonun ciddiyeti, tedavinin dozu ve süresi ve konjestif kalp yetmezliği açısından bireysel risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. Bu tür hastalar konjestif kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli, dikkatli tedavi edilmeli ve tedavi süresince bu hastaların konjestif kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidir. Tedavi süresince bu tür bulgu ve belirtilerin görülmesi halinde, SPORANOX kullanımı kesilmelidir.

İtrakonazol ile kalsiyum kanal blokörleri birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Etkileşim potansiyeli:

İtrakonazol ile bazı belirli ilaçların beraber kullanılması, itrakonazolün ve/veya beraberinde kullanılan ilacın etkililiğinde ya da güvenliliğinde değişikliklere neden olabilir. Örneğin, CYP3A4 indükleyici ajanlarla itrakonazol kullanımı, düşük terapötik plazma konsantrasyonuna ve böylelikle tedavinin başarısız olmasına yol açabilir. Buna ek olarak, itrakonazolün bazı CYP3A4 substratları ile birlikte kullanılması bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında artışa ve ciddi ve/veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden, QT uzaması ve torsade de pointes, potansiyel fatal bir aritmi dahil ventriküler taşiaritmiler gibi advers olaylara yol açabilir. Bu ilacın yüksek plazma

konsantrasyonlarında meydana gelebilecek ciddi ya da hayatı tehdit eden advers olaylar hakkında daha fazla bilgi için hekim beraberinde kullanılan ilaç hakkındaki bilgilere başvurmalıdır. İtrakonazol ile kombine kullanımı kontrendike olan, önerilmeyen ya da dikkatli kullanılması önerilen ilaçlar hakkında öneriler için lütfen Bölüm 4.5'e bakınız.

Birbiri yerine kullanım:

ITRASPOR Kapsül ya da SPORANOX'un birbirleri yerine kullanılması önerilmez. Bunun nedeni aynı dozlarda verildiğinde oral çözelti ile maruziyetin kapsül ile maruziyete göre daha fazla olmasıdır.

Çocuklarda kullanım:

SPORANOX'un pediyatrik hastalarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, sağlanabilecek potansiyel yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanım:

SPORANOX'un yaşlılarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, bu hastalarda sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir. Genel olarak, yaşlı bir hastada düşük karaciğer, böbrek ya da kardiyak fonksiyon ve beraberinde bir hastalık ya da diğer ilaç tedavisinin görülme sıklığının daha fazla olduğu yansıtılacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Hepatik etkiler:

SPORANOX kullanımı sonucunda çok seyrek olarak bazı ölümcül akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil ciddi hepatotoksisite vakaları görülmüştür. Bu vakalardan bazıları daha önceden karaciğer hastalığı bulunmayan hastalarda görülmüştür. Bu vakaların bazıları tedavinin birinci ayında, bunların da bir kısmı birinci haftada gözlenmiştir. SPORANOX tedavisi alan hastalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Hastalar, iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı veya idrar renginde koyulaşma gibi hepatiti düşündürebilecek bulgu ve belirtilerin olması durumunda hekimlerine durumu vakit kaybetmeden bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda tedavi durdurulmalı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Ciddi hepatotoksisite vakalarının çoğu daha önceden mevcut karaciğer hastalığı olan, sistemik endikasyonlar için tedavi alan, belirgin başka tıbbi durumları olan ve/veya başka hepatotoksik ilaçlar alan hastalarda görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar itrakonazol kullanırken dikkatle takip edilmelidir. CYP3A4 ile metabolize olan diğer bir ilaç ile tedaviye başlamaya karar verirken, sirozlu hastalarda itrakonazol kapsül ile yürütülen tek oral doz klinik çalışmasında görülen uzamış itrakonazol yarılanma ömrünün dikkate alınması önerilmektedir.

Yüksek ya da anormal karaciğer enzimleri ya da aktif karaciğer hastalığı olan ya da daha önce başka ilaçlarla karaciğer zehirlenmesi yaşamış hastalarda SPORANOX ile tedaviden, yararın riskten fazla olduğu ciddi ya da hayatı tehdit eden bir durum olmadıkça, şiddetle kaçınılır. Önceden mevcut olan karaciğer fonksiyon anormalitesi olan ya da daha önce diğer ilaçlar ile karaciğer zehirlenmesi geçirmiş hastalarda karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 5. 2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda itrakonazol maruziyeti daha düşük olabilir ve kapsül formülasyonu alan bu kişilerde geniş bir bireyler arası farklılık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5. 2). Bu hasta popülasyonunda ilaç kullanırken dikkatli olunmalıdır ve dozun ayarlanması ya da klinik etkililik değerlendirilerek alternatif bir antifungal tedaviye geçiş düşünülebilir.

Çapraz direnç:

Sistemik kandidozda, eğer *Candida* türlerinin flukonazole dirençli suşlarından kuşkulanırsa, bu suşların itrakonazole duyarlı oldukları varsayılmaz; dolayısıyla itrakonazol tedavisine başlamadan önce bu suşların duyarlılıkları test edilmelidir.

Nötropenik hastalarda profilaksi:

Diyare, klinik çalışmalarda en sık görülen advers olaydı. Gastrointestinal sistemdeki bu rahatsızlık absorpsiyonda bozulmaya neden olabilir ve potansiyel olarak mikrobiyolojik flora mantar kolonizasyonu lehine değişebilir. Böyle bir durumda, SPORANOX'udurdurma kararı düşünülebilir.

Ağır nötropenisi olan hastaların tedavisi:

SPORANOX ağır nötropenisi olan oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisindeki kullanımı incelenmemiştir. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle (bkz. Bölüm 5.2) SPORANOX oral çözelti,

sistemik kandidoz riski altındaki hastaların tedavisinin başlangıcında önerilmez.

Nöropati:

SPORANOX tedavisine atfedilebilecek bir nöropati görüldüğü takdirde, itrakonazol tedavisi sonlandırılmalıdır.

İşitme kaybı:

İtrakonazol tedavisi alan hastalarda geçici ya da kalıcı işitme kaybı bildirilmiştir. Bu raporların bir çoğunda birlikte kullanımın kontrendike olduğu kinidin de kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5). İşitme kaybı tedavi kesildiğinde genellikle düzelir, ancak bazı hastalarda devam edebilir.

İlacın içeriğinde bulunan bazı maddeler hakkında önemli uyarı

SPORANOX Oral Çözelti sorbitol içerir. Bu nedenle, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

SPORANOX, propilen glikol içerir.

SPORANOX, alkol benzeri semptomlara yol açabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İtrakonazol başlıca CYP3A4 ile metabolize edilir. Bu metabolik yolağı paylaşan veya CYP3A4 aktivitesini değiştiren diğer maddeler itrakonazolün farmakokinetiğini etkileyebilir. Benzer şekilde, itrakonazol bu metabolik yolağı paylaşan diğer maddelerin farmakokinetiğini değiştirebilir. İtrakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-glikoprotein inhibitörüdür. Eşzamanlı ilaç kullanıldığında, metabolizma yoluna ilişkin bilgi ve olası dozaj ayarlama ihtiyacı açısından ilgili ürün bilgisine danışılması önerilir.

Sisaprid, pimoziid, metadon, levasetilmetadol(levometadil) veya kinidin ile itrakonazol ve/veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı hayatı tehdit edici kardiyak ritim bozukluğu ve/veya ani ölüme yol açmaktadır (bkz. Bölüm 4.3).

İtrakonazolün plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar

İtrakonazolün güçlü CYP3A4 enzim indükleyicileri ile birlikte uygulanması itrakonazol ve hidroksi-itrakonazol maruziyetini, etkililiğın azalacağı boyutta azaltabilir. Örneğın;

- Antibakteriyaller: izoniazid, rifabutin (ayrıca bkz. ‘Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçlar’), rifampisin.

- Antikonvülzanlar: karbamazepin, (ayrıca bkz. ‘Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçlar’), fenobarbital, fenitoin.
- Antiviraller: efavirenz, nevirapin.
- Bitkisel ilaçlar: *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron).

Bu nedenle, güçlü CYP3A4 enzim indükleyicilerinin itrakonazol ile birlikte uygulanması önerilmez. Bu ilaçların kullanımından, itrakonazol ile tedaviden 2 hafta öncesinden itibaren ve tedavi sırasında, fayda potansiyel olarak azalmış itrakonazol etkililiğine ağır basmadığı sürece kaçınılmalıdır. Birlikte uygulama durumunda, antifungal aktivitenin izlenmesi ve itrakonazol dozunun gerekli görülürse artırılması önerilmektedir.

İtrakonazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilecek ilaçlar

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri itrakonazol maruziyetini artırabilir. Örneğin;

- Antibakteriyaller: siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin.
- Antiviraller: ritonavir-destekli darunavir, ritonavir-destekli fosamprenavir, indinavir (ayrıca bkz. ‘Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçlar’), ritonavir (ayrıca bkz. ayrıca bkz. ‘Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçlar’) ve telaprevir.

Bu ilaçların, itrakonazol oral çözelti ile birlikte uygulamada dikkatle kullanılmaları önerilmektedir. İtrakonazolü güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı olarak alması gereken hastaların itrakonazolün artmış veya uzamış farmakolojik etkilerine ilişkin belirti veya semptomlar açısından yakından izlenmesi ve itrakonazol dozunun gerekli görülürse azaltılması önerilir. Uygun olduğunda itrakonazol plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçlar

İtrakonazol ve majör metaboliti hidroksi-itakonazol CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir ve P-glikoprotein ile ilaç taşınmasını inhibe edebilir; bu da bu ilaçların ve/veya metabolitlerinin itrakonazol ile birlikte uygulandıklarında plazma konsantrasyonlarının artması ile sonuçlanabilir. İtrakonazolün diğer ilaçların EAA değerini artırmadaki etkisi, itrakonazol 200 mg/gün ile birlikte uygulandığında oral midazolam (duyarlı bir CYP3A4 substratı) ile görüldüğü üzere 11 kat kadar yüksek olabilir. Bu yükselmiş plazma konsantrasyonlarının bu ilaçların hem terapötik hem de advers etkilerini artırması veya uzatması mümkündür. Kombinasyonları potansiyel olarak ölümcül bir aritmi olan torsade de pointes olayları dahil, ventriküler taşiaritmilere yol açabileceğinden QT aralığını uzattığı bilinen, CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçlar itrakonazol ile birlikte kontrendike olabilir. SPORANOX için 15 gün kadar

süren itrakonazol kararlı durumuna erişilene kadar tam inhibe edici etki görülmez (bkz. Bölüm 5.2). Tedavi durdurulduğunda itrakonazol plazma konsantrasyonları doza ve tedavi süresine bağlı olarak 7 ila 14 gün içinde neredeyse tespit edilemez bir konsantrasyona azalır. Hepatik sirozu olan hastalarda veya CYP3A4 inhibitörlerini kullanan gönüllülerde, plazma konsantrasyonlarındaki azalma daha kademeli olabilir. Bu durum özellikle metabolizması itrakonazolden etkilenen ilaçlarla tedavi başlatılırken önem kazanmaktadır.

Etkileşen ilaçlar, ilacın konsantrasyon artışının boyutuna ve güvenlilik profiline göre itrakonazol ile kontrendike, önerilmez veya dikkatle kullanılmalıdır sınıflarına ayrılır. Listeli ilaçların etkileşim potansiyeli itrakonazol ile yürütülen insan farmakokinetik çalışmaları ve/veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol) ile yürütülen insan farmakokinetik çalışmaları ve/veya *in vitro* veriler temelinde değerlendirilmiştir:

- ‘Kontrendike’: İlaç hiçbir koşul altında itrakonazol ile birlikte ve itrakonazol ile tedavinin bırakılmasından iki hafta sonrasına kadar uygulanamaz.

- ‘Önerilmez’: Faydalar potansiyel olarak artmış yan etkiler riskine ağır basmadığı sürece itrakonazol ile tedavi sırasında ve tedavinin bırakılmasından iki hafta sonrasına kadar ilacın kullanılması önerilmez. Eşzamanlı uygulamadan kaçınılamazsa, etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri veya yan etkilerine ilişkin belirti veya semptomlar için klinik takip önerilir ve dozaj gerekli görülürse azaltılmalı veya kesilmelidir. Uygun olduğunda plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

- ‘Dikkatle kullanılmalıdır’: İlaç itrakonazol ile birlikte uygulandığında dikkatli takip önerilir. Birlikte uygulama sonrasında hastaların etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri veya yan etkilerine ilişkin belirti veya semptomlar için klinik takip önerilir ve dozaj gerekli görülürse azaltılmalı veya kesilmelidir. Uygun olduğunda plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile artabilecek ilaçların örnekleri itrakonazol ile birlikte uygulama açısından öneri ile birlikte ilaç sınıfına göre sunulmaktadır:

İlaç Sınıfı	Kontrendike	Önerilmez	Dikkatle Kullanılmalıdır
Alfa Blokörleri		tamsulosin	
Analjezikler		fentanil	alfentanil, buprenorfin IV ve dilalti, oksikodon, metadon ^c , sufentanil
Antiaritmikler	disopiramid, dofetilid, dronedaron,		digoksin

	kinidin		
Antibakteriyeller	Şiddetli renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda telitromisin	rifabutin ^a	telitromisin
Antikoagülanlar ve Antitrombosit İlaçlar	dabigatran, tikagrelor	apiksaban, rivaroksaban	kumarinler, silostazol
Antikonvülzanlar		karbamazepin ^a	
Antidiyabetikler			repaglinid, saksagliptin
Antihelmintikler ve Antiprotozoaller	halofantrin		prazikantel
Antihistaminler	mizolastin, terfenadin	ebastin	bilastin
Antimigren İlaçlar	ergot alkaoidleri, örn., dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)	eletriptan	
Antineoplastikler	irinotekan	aksitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabektedin	bortezomib, busulfan, dosetaksel, erlotinib, gefitinib, imatinib, iksabepilon, ponatinib, trimetreksat, vinka alkaloidleri
Antipsikotikler ve Anksiyolitikler ve Hipnotikler	lurasidon, oral midazolam, pimozid, ketiapin, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, risperidon
Antiviraller		simeprevir	maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , sakonavir
Beta Blokörler			nadolol
Kalsiyum Kanal Blokörleri	bepidil, lerkanidipin, nizoldipin	felodipin	diğer dihidropiridinler, verapamil
Kardiyovasküler İlaçlar, Muhtelif	aliskiren, ivabradin, ranolazin	riosiguat	bosentan
Diüretikler	eplerenon		
Gastrointestinal	sisaprid		aprepitant

İlaçlar	domperidon		
İmmünoşüpresanlar		siklesonid, everolimus, temsirolimus	budesonid, sikloşporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamisin (aynı zamanda sirolimus olarak bilinir), takrolimus
Lipit Düzenleyici İlaçlar	lovastatin, simvastatin	atorvastatin	
Respiratuar İlaçlar		salmeterol	
SSRI'lar, Trisiklikler ve İlişkili Antidepresanlar			reboksetin
Ürolojik İlaçlar	darifenasin, orta şiddette ila şiddetli renal veya orta şiddette ila şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda fesoterodin, pulmoner arteriyel hipertansiyon için endike olduğunda sildenafil, şiddetli renal veya orta ila şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda solifenasin, 75 yaşın üzerindeki erkeklerde vardenafil	tolterodin, vardenafil, 75 yaş ve altındaki erkeklerde	fesoterodin. oksibutinin, erektil disfonksiyon bozukluğu için endike olduğunda sildenafil, solifenasin, tadalafil
Diğer	renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda kolşisin	kolşisin	alitreinoin (oral formülasyon), sinakalset, tolvaptan
<p>^aAyrıca bkz. 'İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar' ^bAyrıca bkz. 'İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını artırabilecek ilaçlar' ^cTorsade de pointes bildirilmiştir</p>			

Plazma konsantrasyonları itrakonazol ile azalabilecek ilaçlar

İtrakonazolün NSAID meloksikam ile birlikte uygulanması, meloksikamın plazma konsantrasyonunu azaltabilir. Meloksikamın itrakonazol ile birlikte uygulandığında dikkatle kullanılması ve gerektiğinde dozda ayarlamalar ile melkosikam etkililiğindeki herhangi bir azalma açısından takip önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SPORANOX kullanan doğurganlık potansiyeli olan kadınlarda, kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. SPORANOX tedavisi bitiminden itibaren bir sonraki menstruel döneme kadar, etkili kontraseptif yöntemler kullanılmaya devam edilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebeliğin ilk trimesterinde SPORANOX kullanımı - çoğunluğu vulvovajinal kandidoz için kısa dönem tedavi alanlarda ile ilgili epidemiyolojik veriler, bilinen herhangi bir teratojen maddeye maruz kalmamış kontrol grubuna göre daha yüksek malformasyon riski göstermemiştir. Bir sıçan modelinde, itraconazolün plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

SPORANOX, annede elde edilebilecek potansiyel yararın fetüse olası risklerin üzerinde olduğu yaşamı tehdit eden durumlar dışında gebelerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

İtraconazol çok az miktarda anne sütüne geçer. SPORANOX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilitite

İtraconazol tedavisinin üreme yeteneği üzerindeki etkileri araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bazı durumlarda araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi, görme bozukluğu ve duyma kaybı (bkz. 4.8) gibi istenmeyen etkiler görülebileceği göz önüne alınmalıdır oluşabilir, dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

SPORANOX tedavisi ile klinik çalışmalardan ve/veya spontan bildirimden en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) baş dönmesi, baş ağrısı, disguzi, dispne, öksürük, karın ağrısı, diyare, kusma, bulantı, dispepsi, döküntü ve ateştir. En ciddi ADR'ler ciddi alerjik reaksiyonlar, kalp yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği/pulmoner ödem, pankreatit, ciddi hepatotoksisite (bazı ölümcül akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil) ve ciddi deri reaksiyonlarıdır. Sıklıklar ve gözlenen diğer ADR'ler için Advers reaksiyonların tablo halinde listesi alt bölümünü inceleyiniz. Diğer ciddi etkilere ilişkin ilave bilgiler için bkz. Bölüm 4.4 (Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki tabloda yer alan ADR'ler orofaringeal ve özofajiyal kandidiyazın tedavisi için 889 hastayı içeren SPORANOX ile yürütülmüş çift kör ve açık etiketli klinik çalışmalardan ve spontan bildirimden elde edilmiştir.

Aşağıda Sistem Organ Sınıfına göre advers ilaç reaksiyonları sunulmuştur. Her bir Sistem Organ Sınıfı içindeki advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki düzen kullanılarak insidansa göre verilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın değil ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamamaktadır).

Advers İlaç Reaksiyonları	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın değil	Lökopeni, Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın değil	Aşırı duyarlılık*
Bilinmiyor	Serum hastalığı, Anjiyonörotik ödem, Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın değil	Hipokalemi
Bilinmiyor	Hipertrigliseridemi
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Disguzi
Yaygın değil	Periferik nöropati*, Parestezi, Hipoestezi
Göz hastalıkları	
Yaygın değil	Görme bozuklukları (diplopi ve bulanık görme dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın değil	Kulak çınlaması
Bilinmiyor	Geçici veya kalıcı işitme kaybı*
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın değil	Kalp yetmezliği
Bilinmiyor	Konjestif kalp yetmezliği*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın	Dispne, Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Karın ağrısı, Diyare, Kusma, Bulantı, Dispepsi
Yaygın değil	Kabızlık
Bilinmiyor	Pankreatit
Hepatobilyer hastalıklar	
Yaygın değil	Hepatik yetmezlik*, Hiperbilirubinemi
Bilinmiyor	Ciddi hepatotoksisite (bazı ölümcül akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil)*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü
Yaygın değil	Ürtiker, Kaşıntı
Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, Eritema multiforme, Eksfoliyatif dermatit, Lökositoklastik vaskülit, Kellik, Işığa duyarlılık
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın değil	Kas ağrısı, Eklem ağrısı
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın değil	Menstrüasyon bozuklukları
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Ateş
Yaygın değil	Ödem
Araştırmalar	
Bilinmiyor	Artmış kan kreatinin fosfokinaz

* bkz. Bölüm 4.4

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aşağıda ITRASPOR Kapsül ve SPORANOX IV klinik çalışmalarında bildirilmiş itrakonazol ile ilişkili ilave ADR'lerin listesi, enjeksiyon uygulama yoluna özgü "Enjeksiyon bölgesi

enflamasyonu” ADR terimi hariç tutularak sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Hiperglisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar: Zihin bulanıklığı durumu

Sinir sistemi hastalıkları: Somnolans, titreme

Kardiyak hastalıklar: Sol ventriküler yetmezlik, taşikardi

Vasküler hastalıklar: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Pulmoner ödem, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar: Gastrointestinal bozukluk, mide gazı

Hepatobiliyer hastalıklar: Hepatit, Sarılık, anormal hepatik fonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Eritematöz döküntü, hiperhidroz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Renal bozukluk, pollakiüri, üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Genel ödem, yüz ödemi, göğüs ağrısı, ağrı, yorgunluk, titreme

Araştırmalar: Artmış alanin aminotransferaz, artmış aspartat aminotransferaz, artmış kan alkalik fosfataz, artmış kan laktat dehidrogenaz, artmış kan üresi, artmış gama-glutamilttransferaz, artmış hepatik enzim, anormal idrar analizi

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik Popülasyon

SPORANOX'un güvenliliği açık etiketli beş klinik çalışmaya katılan 6 aylık ila 14 yaş arasında 250 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Bu hastalar mantar enfeksiyonlarının profilaksisi için, oral pamukçuk tedavisi için ya da sistemik mantar enfeksiyonu için en az bir doz SPORANOX oral çözelti almış ve güvenlilik verileri sağlamışlardır.

Bu klinik çalışmalardan derlenmiş güvenlilik verilerine dayanarak, pediyatrik hastalarda çok yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları kusma (% 36,0), pireksi (% 30,8), ishal (% 28,4), mukozal inflamasyon (% 23,2), kızarıklık (% 22,8), karın ağrısı (% 17,2), bulantı (% 15,6), hipertansiyon (% 14,0) ve öksürüktür (% 11,2). Pediyatrik hastalardaki advers ilaç reaksiyonlarının yapısı yetişkinlerde gözlemlenenlerle benzerdir, ancak görülme sıklığı pediyatrik

hastalarda daha fazladır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Genel olarak, doz aşımında bildirilen istenmeyen olaylar itrakonazol KÜB'ünde halihazırda listelenen istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyla uyumlu olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi

Doz aşımı durumunda destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Uygun olduğu durumlarda aktif kömür verilebilir. İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antimikotik, triazol türevi

ATC kodu: J02AC02

Etki mekanizması

İtrakonazol fungal 14 α -demetilazı inhibe ederek ergosterolün azalmasına ve mantarların membran sentezinin bozulmasına yol açar.

FK/FD ilişkisi

İtrakonazolün ve genel olarak triazollerin FK/FD ilişkisi iyi anlaşılamamıştır ve antifungal farmakokinetikleri hakkında sınırlı bilgi nedeniyle karmaşık hale gelmektedir.

Direnç mekanizmaları

Mantarlarda azollere karşı direncin yavaş geliştiği anlaşılmaktadır ve genellikle birçok genetik mutasyonun sonucunda oluşur. Tarif edilen mekanizmalar şunlardır:

- 14-alfa-demetilazı (hedef enzim) kodlayan ERG11'in aşırı ekspresyonu
- ERG11'de nokta mutasyonları ve buna bağlı olarak 14-alfa-demetilazın itrakonazole afinitesinde azalma
- İlaç taşıyıcı molekülün aşırı ekspresyonu sonucunda itrakonazolün mantar hücrelerinden dışarı atılmasında artış (yani itrakonazolün hedef bölgesinden uzaklaştırılması)
- Çapraz direnç. Azol ilaç sınıfı üyeleri arasında çapraz direnç *Candida* türlerinde gözlenmiştir ancak bu sınıfın bir üyesine karşı direnç diğer azollere karşı her zaman dirence yol açmayabilir.

Eşik değerler

İtrakonazol için eşik değerler mantarlarda EUCAST yöntemleri kullanılarak henüz belirlenmemiştir.

CLSI yöntemleri kullanılarak itrakonazol için eşik değerler yüzeysel mikotik enfeksiyonlardan yalnızca *Candida* türleri için belirlenmiştir. CLSI eşik değerleri şu şekildedir: duyarlı ≤ 0.125 mg/L ve dirençli ≥ 1 mg/L

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafi bölgeye göre ve belirli türlerde zaman içerisinde farklılık gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken dirence ilişkin yerel bilginin mevcut olması arzu edilir. Yerel direnç prevalansının, ajanın en azından bazı enfeksiyon tiplerinde kullanımının tartışmalı olduğuna işaret ettiği durumlarda, gerekirse uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Mantarların itrakonazole *in vitro* duyarlılığı inokulum büyüklüğüne, kuluçka (inkübasyon) sıcaklığına, mantarların büyüme fazına ve kullanılan kültür besiyerine bağlı olarak değişir. Bu nedenlerden ötürü, itrakonazolün minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Aşağıdaki tabloda gösterilen duyarlılık MİK₉₀ < 1 mg itrakonazol/L değerine dayanır. *In vitro* duyarlılık ile klinik etkinlik arasında hiçbir korelasyon yoktur.

Sıklıkla duyarlı türler
<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 spp.</i>
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp</i>
<i>Malassezia (önceki adı Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Edinilmiş direncin sorun oluşturabileceği türler
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Doğal olarak dirençli organizmalar
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹Bu organizmalar Avrupa dışından Avrupa'ya geri dönen hastalarda görülebilir.

²İtrakonazole dirençli *Aspergillus fumigatus* suşları bildirilmiştir.

³Doğal orta düzeyde duyarlılık.

Pediyatrik popülasyon

İtrakonazol oral çözeltinin fungal enfeksiyonların profilaksisinde tolerabilitesi ve güvenliliği, açık etiketli kontrolsüz bir faz III çalışmasında yaşları 0 ile 14 arasındaki (ortalama 5 yaş) 103 nötropenik pediyatrik hastada çalışılmıştır. Hastaların çoğu (% 78) hematolojik maligniteler için allojenik kemik iliği transplantasyonu geçirmekteydi. Tüm hastalar tek ya da bölünmüş dozlarda 5 mg/kg/gün itrakonazol oral çözelti aldı. Çalışma düzenine göre etkililik için resmi bir sonuç derlenmedi. İtrakonazole kesin ya da muhtemelen bağlı olan en yaygın advers reaksiyonlar kusma, anormal karaciğer fonksiyonu ve abdominal ağrıydı.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İtrakonazol

Genel farmakokinetik özellikler:

Oral çözelti uygulandıktan sonra 2.5 saat içerisinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Doğrusal olmayan farmakokinetiğin sonucu olarak itrakonazol çoklu dozajdan sonra plazmada birikir. Kararlı durum konsantrasyonlarına genellikle yaklaşık 15 gün içerisinde ulaşılır ve C_{maks} ve EAA değerleri tek bir dozdan sonra gözlenen değerlerden 4-7 kat daha yüksektir. Yaklaşık 2 mikrogram/ml'lik kararlı durum C_{maks} değerlerine günde bir kez 200 mg oral yolla uygulandıktan sonra ulaşılır. İtrakonazolün terminal yarı-ömrü tekli dozdan sonra genellikle 16-28 saat arasında değişir ve tekrarlı dozajdan sonra 34-42 saate yükselir. Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazolün plazma konsantrasyonları, tedavinin dozuna ve süresine bağlı olarak 7-14 gün içinde neredeyse saptanamaz düzeylere iner. İntravenöz uygulama sonrası itrakonazolün ortalama toplam plazma klerensi 278 ml/dakikadır. Karaciğer metabolizmasının saturasyona ulaşması nedeniyle, yüksek dozlarda itrakonazol klerensi azalır.

Emilim:

İtrakonazol, oral çözelti olarak alındıktan hemen sonra hızla emilir. Aç karına tek bir dozun ağızdan alınmasından yaklaşık 2.5 saat sonra, en yüksek plazma düzeyine ulaşılır. Tok karna alındığında itrakonazolün mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 55'tir ve oral çözelti aç karına alındığında bu oran % 30 artmaktadır. Aynı dozda ilaç verildiğinde oral çözelti ile itrakonazol maruz kalımı kapsül formülasyonuna göre daha fazladır (bkz. Bölüm 4.4).

Dağılım:

Başlıca bağlandığı protein albümin olmak üzere plazmada, itrakonazolün büyük bir kısmı (% 99,8) proteinlere bağlıdır (hidroksi metaboliti için % 99,6). Lipidlere de belirgin bir afinitesi vardır. Plazmadaki itrakonazolün yalnızca % 0,2'si serbest halde bulunmaktadır. Vücutta belirgin dağılım hacminin yüksek olması (>700 litre), dokulara yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Akciğer, böbrek, karaciğer, kemik, mide, dalak ve kastaki konsantrasyonları, eş zamanlı plazma konsantrasyonlarının 2-3 katı olarak bulunmuştur. Başta deri olmak üzere, keratinize dokulardaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun yaklaşık 4 katıdır. Beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonlar plazmadaki konsantrasyonlardan çok daha düşüktür ancak beyin-omurilik sıvısında bulunan enfeksiyonlara karşı etkinlik gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

İtrakonazol, karaciğerde büyük oranda metabolize olur ve çeşitli metabolitlerine dönüşür. *İn vitro* çalışmalarda gösterildiği üzere, CYP3A4 enzimi itrakonazol metabolizmasında rol oynayan başlıca enzimdir. Başlıca metaboliti olan hidroksi-itrakonazol, *in vitro* olarak itrakonazol ile kıyaslanabilir antifungal etkinliğe sahiptir. Hidroksi-itrakonazol metabolitinin vadi plazma konsantrasyonu, itrakonazolün plazma konsantrasyonunun yaklaşık iki katıdır.

Eliminasyon:

Bir oral çözelti dozundan sonraki bir hafta içinde itrakonazol yaklaşık % 35'i idrarla, % 54'ü feçesle esas olarak inaktif metabolitleri şeklinde atılır. İtrakonazol ve aktif metaboliti hidroksi-itrakonazolün böbrekler yoluyla atılan miktarı uygulanan intravenöz dozun %1'inden azını oluşturur. Oral yoldan alınan radyoizotopla işaretlenmiş bir dozun % 3-18 arasında değişen oranı feçesle değişmeden atılır.

Keratinize dokulardan itrakonazolün yeniden dağılımı ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, bu dokulardan itrakonazolün eliminasyonu epidermisin rejenerasyonu ile bağıntılıdır. Plazmanın tersine, derideki konsantrasyon 4 haftalık tedavi kesildikten sonra 2-4 hafta daha devam eder ve itrakonazolün tedaviye başlandıktan sonra 1 hafta gibi kısa bir sürede saptanabildiği tırnak keratininde 3 aylık tedavi dönemi sona erdikten sonra en az 6 ay daha devam eder.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Doğrusal olmayan farmakokinetik özelliklerinin bir sonucu olarak, itrakonazol çoklu dozlama sırasında plazmada birikir. Kararlı durum konsantrasyonlarına, tek dozun ardından görülene kıyasla 4 ila 7 kat daha yüksek C_{maks} ve EAA değerleriyle birlikte genellikle yaklaşık 15 gün içinde erişilir. İtrakonazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü, tekrarlanan dozlardan sonra yaklaşık 40 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik Popülasyon:

Yaşları 6 ay ila 14 arasında değişen nötropenik çocuklara günde bir kez veya iki kez 5 mg/kg itrakonazol oral çözelti uygulanarak iki farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. İtrakonazole maruziyetin, yaşı daha büyük çocuklarda (6 ila 14 yaş) yaşı daha küçük çocuklara kıyasla biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm çocuklarda etkili itrakonazol plazma konsantrasyonları, tedaviye başlandıktan sonra 3 ila 5 gün içinde erişilmiş ve tedavi boyunca korunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. 12 siroz hastası ve 6 sağlıklı bireye tek doz itrakonazol (100 mg kapsül) uygulanan bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere göre itrakonazolün ortalama C_{maks} , değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (% 47) ve eliminasyon yarı ömründe iki kat artış kaydedilmiştir (sırasıyla 37 ± 17 saat ve 16 ± 5 saat).

Bununla birlikte, eğri altında kalan alan (EAA) temelinde itrakonazole toplam maruz kalım sirozlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde benzer bulunmuştur. Siroz hastalarında uzun süreli itrakonazol kullanımına ait veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek bozukluğu olan üç hasta grubunda (üremi: n=7; hemodiyaliz: n=7 ve sürekli ambulatoriyal periton diyalizi: n=5) itrakonazolün tekli 200 mg dozu (50 mg'lık dört kapsül) kullanılarak bir farmakokinetik çalışması yürütülmüştür. Ortalama kreatinin klerensi $13 \text{ ml/dak} \times 1,73 \text{ m}^2$ olan üremik hastalarda, EAA'ya dayalı maruz kalım normal popülasyon parametrelerine göre biraz azalmıştır. Bu çalışma hemodiyalizin veya sürekli ambulatoriyal periton diyalizinin itrakonazolün farmakokinetik özellikleri üzerinde herhangi bir anlamlı etkisini göstermemiştir (T_{maks} , C_{maks} ve EAA_{0-8saat}). Plazma konsantrasyonuna karşı zaman profilleri üç grubun tümünde bireyler arası büyük farklılığı göstermiştir.

Tekli bir intravenöz dozdan sonra, itrakonazolün ortalama terminal yarı-ömrüleri hafif (bu çalışmada CrCl 50-79 ml/dak olarak tanımlanmıştır), orta derecede (bu çalışmada CrCl 20-49 ml/dak olarak tanımlanmıştır) ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (bu çalışmada CrCl <20 ml/dak olarak tanımlanmıştır) sağlıklı kişilerdekiyle benzer bulunmuştur (ortalamaların aralığı: böbrek bozukluğu olan hastalarda 42-49 saat ve sağlıklı kişilerde 48 saat). EAA temelinde itrakonazole toplam maruz kalım orta derecede ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonu normal olan kişilere göre sırasıyla yaklaşık % 30 ve % 40 azalmıştır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda itrakonazolün uzun dönemli kullanımına ilişkin veriler mevcut değildir. Diyaliz itrakonazol veya hidroksi-itrakonazolün yarı-ömrü veya klerensi üzerinde hiçbir etki göstermez (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

Oral çözelti içerisinde itrakonazolü çözünür hale getirmek amacıyla kullanılan hidroksipropil-β-siklodekstrinin oral biyoyararlanımını ortalama olarak % 0,5'den azdır ve tek başına hidroksipropil-β-siklodekstrinin oral biyoyararlanımı ile benzerdir. Hidroksipropil-β-siklodekstrinin bu düşük oral biyoyararlanımı gıdaların varlığıyla değişmez ve tek ve tekrarlı uygulamalardan sonra benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İtrakonazolün klinik dışı verileri gen toksisitesi, primer karsinojenite veya fertilitede bozulmaya dair hiçbir işaret ortaya koymamıştır. Yüksek dozlarda adrenal korteks, karaciğer ve mononükleer fagosit sisteminde etkiler gözlemlenmiş, ancak bunların önerilen klinik kullanım açısından düşük öneme sahip olduğu görülmüştür. Sıçanlar ve farelere yüksek dozlarda verilen itrakonazolün maternal toksisite, embriyotoksisite ve teratojenitede doza bağlı artışa neden olduğu bulunmuştur. Kronik itrakonazol uygulamasının ardından genç köpeklerde kemik mineral yoğunluğunda genel bir azalma ve sıçanlarda kemik plağının aktivitesinde azalma, büyük kemiklerin kompakt bölgesinde (zona compacta) incelleme ve kemik kırılabilirliğinde artış gözlemlenmiştir.

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

Klinik dışı veriler, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişme toksisitesini içeren klasik çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Sıçanlarda yürütülen bir karsinojenite çalışmasında hidroksipropil-β-siklodekstrin kalın bağırsak adenokarsinomlarına ve ekzokrin pankreas adenokarsinomlarına yol açmıştır. Bu bulgular benzer bir fare karsinojenite çalışmasında gözlenmemiştir. Kalın bağırsak adenokarsinomlarının klinik önemi azdır ve ekzokrin pankreas adenokarsinomlarının indüksiyon mekanizması insanlar için geçerli kabul edilmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

Sorbitol E420

Propilen glikol

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Kiraz aroması 1 (1,2-propilen glikol E 1520 ve asetik asit E2670 içerir)

Kiraz aroması 2 (1,2-propilen glikol E 1520 ve laktik asit E270 içerir)

Karamel

Sodyum sakarin

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının bulunmaması nedeni ile diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Ambalajı açıldıktan sonra 1 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C veya altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

150 ml kehribar renkli cam şişelerde. Çocuk kilitli polipropilen vidalı kapaklı ve düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) garanti halkalı olarak sunulmuştur. 10 ml'yi gösteren bir ölçek de verilmektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

SPORANOX çocuk kilitli kapaklı şişelerde takdim edilir. Çocuk kilitli ambalajı açmak için vidalı kapak bastırılır ve saatin ters yönünde çevrilerek açılır.

SPORANOX ile birlikte bir ölçek de verilir. Ölçeği şişenin üzerinde durduğu şekilde kullanınız. Üzerinde dereceler olan tarafın (daha az ilaç alabilen taraf) yukarıda olduğundan emin olunuz; doldurmanız gereken taraf bu taraftır. Yandaki ok yukarı baktığında, doğru taraf üste gelecektir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810

Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0.216 538 20 00

Faks: 0.216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

118/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ