

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Itraspor 100 mg mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsülde pellet formülasyonunda 100 mg itrakonazol içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir kapsül 0.0195 mg indigotin disülfonat sodyum ve 0.064 mg eritrosin sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül

Kapsül: kaplı kürecikleri içeren opak mavi kapak ve pembe transparan gövde

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ITRASPOR aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

- Jinekolojik endikasyonlar:
 - Vulvovajinal kandidoz
- Dermatolojik / mukozal / oftalmolojik endikasyonlar:
 - Dermatomikozlar
 - Pitriyazis versikolor
 - Oral kandidoz
 - Fungal keratit
- Dermatofit ve/veya mayaların neden oldukları onikomikozlar
- Sistemik mikozlar:
 - Sistemik aspergilloz ve kandidoz
 - Kriptokokoz (kriptokoksik menenjit dahil): Kriptokokozu olan immün yetmezlikli hastalarda ve santral sinir sistemi kriptokokozu olan hastaların tümünde,

ITRASPOR sadece ilk seçenек tedavisi uygun bulunmadığında ya da etkisiz olduğu gösterildiğinde endikedir.

- Histoplazmoz
- Blastomikoz
- Sporotrikoz
- Parakoksidioidomikoz
- Diğer ender görülen sistemik ya da tropikal mikozlar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ITRASPOR'un en iyi şekilde emilebilmesi için, yemekten hemen sonra tok karına alınması gereklidir. Mikropellet kapsüller bütün olarak alınmalıdır.

Jinekolojik endikasyon		
Endikasyon	Doz	Tedavi süresi
Vulvovajinal kandidoz	Günde 2 kez 200 mg	1 gün
	veya Günde 1 kez 200 mg	veya 3 gün

Dermatolojik / mukozal / oftalmolojik endikasyonlar		
Endikasyon	Doz	Tedavi süresi
Dermatomikoz	Günde 1 kez 200 mg	7 gün veya
	Veya Günde 1 kez 100 mg	15 gün
Plantar tinea pedis ve palmar tinea manus gibi keratinizasyonun fazla olduğu yerlerdeki enfeksiyonlar	Günde 2 kez 200 mg Veya Günde 1 kez 100 mg	7 gün veya 30 gün
Pitriyazis versikolor	Günde 1 kez 200 mg	7 gün
Oral kandidoz	Günde 1 kez 100 mg	15 gün
Bağımsızlık sistemi yetersiz bazı hastalarda (ör. Nötropenik, AIDS'li veya organ nakli uygulanan hastalar) itrakonazolün oral biyoyararlanımı azalabilir. Bu nedenle dozun iki katına çıkarılması gerekebilir.		
Fungal keratit	Günde 1 kez 200 mg	21 gün Tedavinin süresi klinik yanıtı göre yarılanmalıdır.

Dermatofit ve / veya mayaların neden oldukları onikomikoz									
Onikomikoz	Doz ve Tedavi Süresi								
Kür tedavisi	Kür tedavisi (aşağıdaki tabloya bakınız): Kür tedavisi bir hafta süreyle günde iki kez, iki mikropellet kapsül ITRASPOR (günde iki kez 200 mg) ile yapılır. El tırnak enfeksiyonları için iki, ayak tırnak enfeksiyonları için üç kür tedavisi önerilir. Kür tedavilerine, daima 3 haftalık ilaç kullanılmayan dönemlerle ara verilmelidir. Klinik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonra, tırnak tekrar uzadıkça görülür.								
Onikomikozun yeri	Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 5	Hafta 6	Hafta 7	Hafta 8	Hafta 9
Ayak ya da el ve ayak onikomikozu	Kür 1	Itraspor kullanılmayan haftalar			Kür 2	Itraspor kullanılmayan haftalar			Kür 3
Sadece el onikomikozu	Kür 1	Itraspor kullanılmayan haftalar			Kür 2				
Onikomikoz	Doz					Tedavi süresi			
Sürekli tedavi									
Ayak ya da el ve ayak onikomikozu	Günde 1 kez 200 mg					3 ay			

ITRASPOR'un deriden ve tırnaklardan atılımı, plazmadan atılımından daha yavaştır. Bu nedenle, optimal klinik ve mikolojik yanıt, dermatolojik enfeksiyonlarda tedavinin kesilmesinden 2-4 hafta sonra, tırnak enfeksiyonlarında 6-9 ay sonra görülür.

Sistemik mikozlar			
Endikasyon	Doz	Ortalama Tedavi Süresi ¹	Not
Aspergilloz	Günde 1 kez 200 mg	2-5 ay	İnvaziv veya disemine hastalıklarda doz günde 2 kez 200 mg'a artırılmalıdır
Kandidoz	Günde 1 kez 100-200 mg	3 hafta – 7 ay	İnvaziv veya disemine hastalıklarda doz günde 2 kez 200 mg'a artırılmalıdır
Menenjit dışı Kriptokokoz	Günde 1 kez 200 mg	2 ay - 1 yıl	
Kriptokoksik menenjit	Günde 2 kez 200 mg	2 ay - 1 yıl	İdame tedavisi ile ilgili bilgiler için 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri bölümüne bakınız.
Histoplazmoz	Günde 1 kez 200 mg - günde 2 kez 200 mg	8 ay	
Blastomikoz	Günde 1 kez 100 mg - günde 2 kez 200 mg	6 ay	
Lenfokutanöz ve Kutanöz Sporotrikoz	Günde 1 kez 100 mg	3 ay	
Parakoksidioidomikoz	Günde 1 kez 100 mg	6 ay	Bu dozlardaki ITRASPOR tedavisinin,

			AIDS'li parakoksidioidomikoz hastalarındaki etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır.
Kromomikoz	Günde 1 kez 100-200 mg	6 ay	
¹ Tedavinin süresi klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır.			

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 bazı hastalarda itrakonazol maruziyeti daha düşük olabilir. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalı ve doz ayarlanması değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

ITRASPOR'un çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça çocuklarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon

ITRASPOR'un yaşlılarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça yaşlılarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Genel olarak, yaşlı bir hasta için azalmış karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonunun ve eş zamanlı hastalık ya da başka ilaç tedavisinin daha sık olduğü hesaba katılarak, bu durumun doz seçimine yansıtılması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- ITRASPOR, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.
- Bir dizi CYP3A4 substratının ITRASPOR ile eş zamanlı olarak uygulanması kontrendikedir. İtrakonazolün bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında neden olduğu artış, terapötik ve advers etkileri potansiyel olarak ciddi bir durumun ortaya çıkmasına yol açacak derecede artırabilir ya da uzatabilir. Örneğin, bu ilaçların bazılarının artmış plazma konsantrasyonları QT uzamasına ve potansiyel olarak ölümcül bir aritmi çeşidi olan torsade de pointes dahil ventriküler aritmilere yol açabilir. Özel örnekler 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümünde verilmektedir.
- Metadon ve felodipin ile itrakonazol etkileştiği için itrakonazolün bu ilaçlardan herhangi birisi ile kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- ITRASPOR, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalığı olanlarda veya KKY hikayesi bulunanlarda olduğu gibi ventriküler disfonksiyonlu hastalarda hayatı tehdit edici ya da diğer ciddi enfeksiyonlar haricinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- ITRASPOR, gebelikte kullanılmamalıdır (hayatı tehdit edici durumlar hariç) (bkz. Bölüm 4.6).
- ITRASPOR kullanan doğurganlık çağındaki kadınlarda, kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. ITRASPOR tedavisi bitiminden itibaren bir sonraki menstruel döneme kadar, etkili kontraseptif yöntemler kullanılmaya devam edilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çapraz aşırı duyarlılık

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

Kardiyak etkiler

İtrakonazol IV ile yapılan bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda geçici asemptomatik bir düşüş gözlemlenmiştir; bu bir sonraki infüzyondan önce düzelmiştir. Bu bulguların oral formülasyon açısından klinik önemi bilinmemektedir.

İtrakonazolün negatif inotrop etkisi görülmüş ve ITRASPOR'a bağlı konjestif kalp

yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Günde 400 mg'dan yüksek dozla tedavi görenlerde, daha düşük dozlarla tedavi görenlere göre daha fazla sıklıkta kalp yetmezliği spontan bildirimini yapılmış olması, itrakonazolün günlük toplam dozunun artışıyla kalp yetmezliği riskinin artabileceğine işaret eder.

İlacın kullanımıyla elde edilecek yarar, olası riskten fazla olmadıkça ITRASPOR konjestif kalp yetmezliği veya hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastanın yarar/risk değerlendirmesi yapılırken; endikasyonun ciddiyeti, doz rejimi ve konjestif kalp yetmezliği açısından bireysel risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. Bu risk faktörleri arasında; iskemik ve valvüler bozukluk gibi kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi önemli akciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği ile diğer demle seyreden bozukluklar yer alır. Bu tür hastalar konjestif kalp yetmezliği işaret ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli, dikkatli tedavi edilmeli ve tedavi süresince bu hastaların konjestif kalp yetmezliği işaret ve belirtileri izlenmelidir. Tedavi süresince bu tür işaret ve belirtilerin görülmesi halinde, ITRASPOR kullanımı kesilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin, itrakonazolnkine ek negatif inotrop etkileri olabilir. Ek olarak itrakonazol kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını inhibe edebilir. Bu nedenle, KKY riskinde artış olabileceğinden itrakonazol ile kalsiyum kanal blokerleri birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Hepatik etkiler

ITRASPOR kullanımı sırasında çok seyrek olarak ciddi hepatotoksisite - fatal akut karaciğer yetmezliği dahil grlmştir. Bu hastaların çoğu daha önceden mevcut karaciğer hastalığı olan, sistemik endikasyonlar için tedavi alan, belirgin başka bir medikal hastalığı olan ve/veya hepatotoksik ilaç alan kişilerdir. Bazı hastalarda karaciğer hastalığı ile ilgili belirgin bir risk bulunmamaktadır. Bu vakaların bazıları tedavinin birinci ayında, bunların da bir kısmı birinci haftada gözlenmiştir. ITRASPOR alan hastalarda karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Hastalar, iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı veya idrar rengine koyulaşma gibi hepatiti düşündürebilecek işaret ve belirtilerin olması durumunda hekimlerine durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda tedavi derhal durdurulmalı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların itrakonazol alırken dikkatlice takip edilmesi tavsiye

edilmektedir. CYP3A4 tarafından metabolize edilen başka ilaçlarla tedaviye başlamadan önce, sirozlu hastalarda itrakonazol ile yürütülen tek oral dozlu klinik çalışmada gözlenen uzamış itrakonazol yarılanma ömrünün hesaba katılması tavsiye edilmektedir.

Yüksek ya da anormal karaciğer enzim düzeyleri veya aktif karaciğer hastalığı olan ya da başka ilaçlarla karaciğer toksisitesi yaşamış olan hastalarda, beklenen yararın riski geçtiği ciddi ya da yaşamı tehdit eden bir durum olmadığı sürece ITRASPOR ile tedaviden kesinlikle vazgeçilir. Önceden var olan karaciğer fonksiyonu anormallikleri olan ya da başka ilaçlarla karaciğer toksisitesi yaşamış olan hastalarda karaciğer fonksiyonunun izlenmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Mide asidinin azalması

Mide asidi azaldığında ITRASPOR kapsül'den itrakonazolün Emilimi de azalır. Hastalık (örneğin, aklorhidrisi olan hastalar) ya da eş zamanlı ilaç kullanımı (örneğin, gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar kullanan hastalar) nedeniyle gastrik asiditenin azalmış olduğu hastalarda ITRASPOR'un asitli bir içecek (diyet olmayan kola gibi) ile beraber alınması tavsiye edilebilir. Ayrıca bu hastalarda antifungal etkinlik takip edilmeli ve gerektiği şekilde itrakonazol dozu artırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Çocuklarda kullanım

ITRASPOR'un çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, sağlanabilecek yarar potansiyel riskin üzerinde olmadıkça çocuklarda kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanım

Yaşlı hastalarda ITRASPOR kullanımı ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. ITRASPOR kullanımı bu hastalarda ancak potansiyel yararın potansiyel risklerden ağır bastığına karar verilirse önerilmektedir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçiminin azalmış karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonu ve eş zamanlı hastalık ya da beraberinde diğer ilaç tedavilerinin daha sık olduğu yansıtılarak hesaplanması tavsiye edilmektedir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda itrakonazol maruziyeti daha düşük olabilir. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalı ve doz ayarlanması değerlendirilmelidir.

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.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar

Bağışıklık sistemi baskılanmış bazı hastalarda (örn. nötropenik, AIDS ya da organ nakli hastaları) ITRASPOR kapsülün oral biyoyararlanımı azalabilir.

Hayatı tehdit edici sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalar

Farmakokinetik özelliklerinden dolayı, ITRASPOR kapsül hayatı tehdit edici sistemik fungal enfeksiyonların başlangıçtaki tedavisi için önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

AIDS hastaları

Sporotrikoz, blastomikoz, histoplazmoz ya da kriptokokoz (meningiyal ya da meningiyal olmayan) gibi sistemik fungal enfeksiyonlar için tedavi alan ve hastalığın yinelenme riski olduğu düşünülen AIDS hastalarında, tedavi eden hekim, idame tedavisinin gerekliliğini değerlendirmelidir.

Nöropati

ITRASPOR tedavisi ile ilişkili olabilecek nöropati görüldüğü takdirde, itrakonazol tedavisi kesilmelidir.

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

Fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz emilim bozukluğu veya sükröz-izomaltaz eksikliği gibi seyrek kalıtsal problemlili hastalarda ITRASPOR kullanılmamalıdır.

Çapraz-rezistans

Sistemik kandidosis'te, flukonazole rezistan kandida türlerinden şüpheleniliyor ise, bu türlerin itrakonazol'e duyarlı olduğu varsayılmamalıdır. Duyarlılık ITRASPOR tedavisine başlamadan test edilmelidir.

Birbirinin Yerine Kullanılabilme

ITRASPOR ve Sporanox Oral Çözeltinin birbirlerinin yerine kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bunun nedeni, aynı ilaç dozu verildiğinde oral çözeltiyle oluşan maruziyetin kapsüllerle oluşan maruziyetten daha fazla olmasıdır.

Etkileşim Potansiyeli

Bazı ilaçların itrakonazol ile birlikte uygulanması, itrakonazol ve/veya birlikte verilen ilacın etkililiğinde değişikliklere, yaşamı tehdit eden etkilere ve/veya ani ölüme neden olabilir. İtrakonazol ile birlikte kullanımı kontrendike olan, önerilmeyen veya kombine olarak dikkatli kullanılması önerilen ilaçlar, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümünde sıralanmaktadır.

Yardımcı maddelere karşı intolerans

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)' dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İtrakonazol esas olarak CYP3A4 ile metabolize olur. Bu metabolik yolağı paylaşan veya CYP3A4 aktivitesini modifiye eden diğer maddeler itrakonazol farmakokinetiğini etkileyebilir. Benzer şekilde, itrakonazol de bu metabolik yolağı paylaşan diğer maddelerin farmakokinetiğini modifiye edebilir. İtrakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve bir P-glikoprotein inhibitörüdür. Eş zamanlı ilaç kullanılırken metabolizma yolu ve olası dozaj ayarlama ihtiyacı ile ilgili bilgi edinmek için ilgili etikete başvurulması tavsiye edilmektedir.

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

İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar

Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar (örneğin, alüminyum hidroksit gibi asit nötralize edici ilaçlar ve H₂-reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri gibi asit sekresyonunu baskılayıcı ilaçlar), itrakonazolün itrakonazol kapsüllerden emilimini bozabilir. Bu ilaçların itrakonazol kapsüllerle birlikte uygulanırken dikkatlice kullanılması tavsiye edilmektedir:

Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlarla eş zamanlı tedaviden sonra itrakonazolün asitli bir içecek (diyet olmayan kola gibi) uygulanması tavsiye edilmektedir.

Asit nötralize edici ilaçların (örneğin, alüminyum hidroksit) ITRASPOR'dan en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınması tavsiye edilmektedir.

Eş zamanlı uygulamadan sonra antifungal etkinliğin takip edilmesi ve gerektiği şekilde itrakonazol dozunun artırılması tavsiye edilmektedir.

İtrakonazolün CYP3A4 enziminin güçlü indükleyicileri ile eş zamanlı olarak uygulanması, etkililiklerini de büyük ölçüde azaltabilecek boyutta itrakonazol ve hidroksi-itrakonazolün biyoyararlanımı azaltabilir. Örnekler şunlardır:

Antibakteriyeller: izoniazid, rifabutin (ayrıca bkz. Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılacak ilaçlar), rifampisin.

Antikonvülsanlar: karbamazepin (ayrıca bkz. Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılacak ilaçlar), fenobarbital, fenitoin.

Antiviraller: efavirenz, nevirapin.

Dolayısıyla, CYP3A4 enziminin güçlü indükleyicilerinin itrakonazol ile birlikte uygulanması önerilmez. Tedavi yararları potansiyel olarak azalmış itrakonazol etkililiği riskinden ağır gelmediği sürece, itrakonazol ile tedaviden 2 hafta öncesinden itibaren ve tedavi sırasında bu ilaçların kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Eş zamanlı uygulamadan sonra antifungal etkinliğin takip edilmesi ve gerektiği şekilde itrakonazol dozunun artırılması tavsiye edilmektedir.

İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını artırabilecek ilaçlar

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri itrakonazolün biyoyararlanımını artırabilir. Örnekler şunlardır:

Antibakteriyeller: siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin,

Antiviraller: ritonavir takviyeli darunavir, ritonavir takviyeli fosamprenavir, indinavir (ayrıca bakınız Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılacak ilaçlar), ritonavir (ayrıca bakınız Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılacak ilaçlar),

Bu ilaçların itrakonazol kapsüllerle birlikte uygulanırken dikkatlice kullanılması tavsiye edilmektedir. İtrakonazolü CYP3A4 enziminin güçlü inhibitörleriyle eş zamanlı olarak alması gereken hastaların itrakonazolün farmakolojik etkilerinin arttığına ya da uzadığına ilişkin belirti ve semptomlar yönünden yakın takip altında tutulması ve gerektiği şekilde itrakonazol dozunun azaltılması tavsiye edilmektedir. Uygun olduğunda, itrakonazol plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılacak ilaçlar

İtrakonazol ve majör metaboliti hidroksi itrakonazol, CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir ve P-glikoprotein tarafından ilaç transportunu inhibe ederek itrakonazol ile birlikte uygulandığında bu ilaçların ve/veya aktif

metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir. Bu plazma konsantrasyonları yüksekliği, bu ilaçların terapötik ve advers etkilerini artırabilir ya da uzatabilir. QT aralığını uzattığı bilinen CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlar potansiyel olarak ölümcül bir aritmi çeşidi olan torsade de pointes dahil ventriküler aritmilere yol açabileceğinden, bu ilaçlarla kombinasyon itrakonazol ile kontrendike olabilir. Tedavi durdurulduğunda, itrakonazol plazma konsantrasyonları doz ve tedavi süresine bağlı olarak 7 ila 14 gün içinde neredeyse saptanamaz bir konsantrasyona düşer. Karaciğer sirozu olan veya CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda, plazma konsantrasyonlarında görülen azalma daha da kademeli olabilir. Bu durum özellikle metabolizması itrakonazol tarafından etkilenen ilaçlarla tedaviye başlanırken önem taşımaktadır.

Etkileşime giren ilaçlar aşağıdaki gibi kategorize edilmektedir:

- ‘Kontrendike’: İlaç, hiçbir koşul altında itrakonazol ile birlikte ve itrakonazol tedavisi kesildikten sonra iki haftaya kadar uygulanamaz.
- ‘Önerilmeyen’: Tedavi yararları potansiyel olarak artmış yan etkiler riskinden ağır gelmediği sürece, itrakonazol ile tedavi sırasında ve itrakonazol tedavisi kesildikten sonra iki haftaya kadar ilacın kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Eşzamanlı uygulamadan kaçınılmadığı durumlarda, etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri ya da yan etkilerine yönelik belirti ve semptomların klinik takibi ve gerektiği şekilde dozajın azaltılması ya da kesilmesi tavsiye edilmektedir. Uygun olduğunda, plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.
- ‘Dikkatle kullanım’: İlaç itrakonazol ile birlikte uygulandığında, dikkatli izleme gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Eşzamanlı uygulamadan sonra, hastaların etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri ya da yan etkilerine yönelik belirti veya semptomlar yönünden yakın takibi ve gerektiği şekilde ilacın dozajının azaltılması tavsiye edilmektedir. Uygun olduğunda, plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından artırılabilir ilaçların itrakonazol ile eş zamanlı uygulamaya yönelik tavsiyelerle birlikte ilaç sınıfına göre sunulan örnekleri:

İlaç Sınıfı	Kontrendike Olan	Önerilmeyen	Dikkatli Kullanım Gerektiren
Alfa Blokerler		tamsulosin	

Analjezikler	levasetilmetadol (levometadil), metadon	fentanil	alfentanil, IV ve dilatı buprenorfin, oksikodon
Antiaritmikler	dizoframid, dofetilid, dronedaron, kinidin		digoksin
Antibakteriyeller		rifabutin ^a	
Antikoagülanlar ve Antiplatelet İlaçlar		rivaroksaban	kumarinler, silostazol, dabigatran
Antikonvülsanlar		karbamazepin ^a	
Antidiyabetikler			repaglinid, saksagliptin
Antihelmintikler ve Antiprotozoal İlaçlar	halofantrin		prazikuantel
Antihistaminikler	astemizol, mizolastin, terfenadin		ebastin
Antimigren İlaçlar	dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin) gibi ergot alkaloidleri		eletriptan
Antineoplastikler	irinotekan	dasatinib, nilotinib, trabektedin	bortezomib, busulfan, dosetaksel, erlotinib, iksabepilon, lapatinib, trimetrexat, vinka alkaloidleri

Antipsikotikler, Anksiyolitikler ve Hipnotikler	lurasidon, oral midazolam, pimozid, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, ketiyapin, ramelteon, risperidon
Antiviraller			maravirok, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Beta Blokerler			nadolol
Kalsiyum Kanal Bloklerleri	bepriidil, felodipin, lerkadipin, nisoldipin		verapamil dahil diğer dihidropiridinler
Kardiyovasküler İlaçlar, Muhtelif	ivabradin, ranolazin	aliskiren	
Diüretikler	eplerenon		
Gastrointestinal İlaçlar	sisaprid		aprepitant, domperidon
İmmünosupresanlar		everolimus	budesonid, siklesonid, siklosporin, deksametazon, flutikazon, metilprednizolon, rapamisin (sirolimus olarak da bilinir), takrolimus, temsirolimus
Lipid Düzenleyici İlaçlar	lovastatin, simvastatin		atorvastatin

Solunum Sistemi İlaçları		salmeterol	
SSRI'ler, Trisiklikler ve İlişkili Antidepresanlar			reboksetin
Ürolojik İlaçlar		vardenafil	fesoterodin, imidafenasin, sildenafil, solifenasin, tadalafil, tolterodin
Diğer	böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kolşisin	kolşisin	alitretinoin (oral formülasyon), sinakalset, mozavaptan, tolvaptan
<p>^a Ayrıca İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar bölümüne de bakınız.</p> <p>^b Ayrıca İtrakonazol plazma konsantrasyonlarını artırabilecek ilaçlar bölümüne de bakınız.</p>			

Plazma konsantrasyonları itrakonazol tarafından azaltılabilecek ilaçlar

İtrakonazol NSAİİ meloksikam ile birlikte uygulandığında meloksikamın plazma konsantrasyonları azalabilir. Meloksikamın itrakonazol ile birlikte uygulanırken dikkatle kullanılması ve etkileri veya yan etkilerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. İtrakonazol ile birlikte uygulandığında meloksikamın dozajının gerekirse uyarlanması önerilir.

Pediyatrik Popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal / fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

ITRASPOR, elde edilebilecek yararın fetüse olası risklerin üzerinde olduğu hayatı tehdit edici vakalar dışında gebelikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik döneminde ITRASPOR kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında, konjenital anomali vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar, iskelet, genito-üriner sistem, kardiyovasküler ve oftalmik malformasyonların yanısıra kromozomal ve birden fazla malformasyonun bir arada görülmesini içermektedir. ITRASPOR ile nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

Gebeliğin ilk trimesterinde ITRASPOR kullanımı -çoğunluğu vulvovajinal kandidoz için kısa dönem tedavi alanlarında- ile ilgili epidemiyolojik veriler, bilinen herhangi bir teratojen maddeye maruz kalmamış kontrol grubuna göre yüksek malformasyon riski göstermemiştir.

Laktasyon dönemi

İtrakonazol çok az miktarda anne sütüne geçer. Bu nedenle, ITRASPOR tedavisinden beklenen yarar ile emzirme sonucu doğabilecek riskler çok iyi değerlendirilmelidir. Herhangi bir şüphe durumunda hasta emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / fertilité

Hayvan çalışmalarında itrakonazol üreme toksisitesi göstermiştir (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 işitme kaybı (bkz. Bölüm 4.8) gibi yan etkiler oluşabilir, dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalışmalardan ve/veya spontan bildirimlerden belirlenen ITRASPOR ile en sık olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdır. En ciddi AİR'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 AİR'ler için Sıralı advers reaksiyon listesi alt bölümüne bakınız. Diğer ciddi etkiler ile ilgili ilave bilgi için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Sıralı advers reaksiyon listesi

Aşağıdaki tabloda sıralanan AİR'ler, dermatomikoz veya onikomikoz tedavisinde 8499 hastayı kapsayan ITRASPOR ile yürütölen açık etiketli ve çift kör klinik çalışmalardan ve spontan bildirimlerden alınmıştır.

Aşağıdaki tabloda yer alan AİR'ler Sistem Organ Sınıfına göre sıralanmaktadır. AİR'ler, her bir Sistem Organ Sınıfı içerisinde aşağıdaki düzen kullanılarak insidansa göre sunulmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10,000$).

Advers İlaç Reaksiyonları	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan	Sinüzit, Üst solunum yolu enfeksiyonu, Rinit
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Seyrek	Lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipersensitivite*
Seyrek	Serum hastalığı, Anjiyonörotik ödem, Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Seyrek	Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı
Nadir	Parestezi, Hipoestezi, Disguzi
Göz hastalıkları	
Seyrek	Görme bozukluğu (diplopi ve bulanık görme dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Seyrek	Geçici veya kalıcı duyma kaybı*, Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar	
Seyrek	Konjestif kalp yetmezliği*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Seyrek	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Karın ağrısı, Bulantı
Yaygın olmayan	Diyare, Kusma, Konstipasyon, Dispepsi, Flatulans
Seyrek	Pankreas iltihabı
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın olmayan	Karaciğer fonksiyonu anormalliği
Seyrek	Ciddi hepatotoksisite (bazı akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil)*, Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan	Ürtiker, Döküntü, Prurit
Seyrek	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, Eritema multiforme, Eksfoliyatif dermatit,

	Lökositoklastik vaskülit, Alopesi, Fotosensitivite
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Seyrek	Pollakiüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Menstrüel bozukluk
Seyrek	Eretil disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Seyrek	Ödem
Araştırmalar	
Seyrek	Kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

*bkz. Bölüm 4.4

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Sporanox Oral Çözelti ve SporanoX I.V. formülasyonlarına yönelik klinik çalışmalarda rapor edilen itrakonazol ile ilişkili AİR'ler, enjeksiyonla uygulama yoluna özel AİR terimi "Enjeksiyon bölgesinde enflamasyon" dışında aşağıdaki listede sıralanmaktadır.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları: Granülositopeni, Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktoid reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Hiperglisemi, Hiperkalemi, Hipokalemi, Hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar: Zihin bulanıklığı durumu

Sinir sistemi hastalıkları: Periferik nöropati*, Baş dönmesi, Somnolans, Tremor

Kardiyak hastalıklar: Kalp yetmezliği, Sol ventrikül yetmezliği, Taşikardi

Vasküler hastalıklar: Hipertansiyon, Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Pulmoner ödem, Disfoni, Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar: Gastrointestinal hastalık

Hepatobiliyer hastalıklar: Karaciğer yetmezliği*, Hepatit, Sarılık

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları: Eritematöz döküntü, Hiperhidroz

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları: Miyalji, Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Böbrek yetmezliği, Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Yaygın ödem, Yüz ödemi, Göğüs ağrısı, Pireksi, Ağrı, Yorgunluk, Üşüme

Araştırmalar: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış, Aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, Kandaki alkalın fosfataz düzeyinde artış, Kandaki laktat dehidrojenaz düzeyinde artış, Kanda üre düzeyinde artış, Gamma-glutamiltansferaz düzeyinde artış, Karaciğer enzimlerinde artış, İdrar tetkikinde anormal sonuçlar

Pediatric popülasyon

ITRASPOR'un güvenliliği, 14 klinik çalışmaya (4 çift kör, plasebo kontrollü çalışma; 9 açık etiketli çalışma ve çift kör bir fazın izlediği açık etiketli fazı olan 1 çalışma) katılan 1 ila 17 yaş arasındaki 165 pediatik hastada değerlendirilmiştir. Bu hastalar fungal enfeksiyonların tedavisi için ITRASPOR'un en az bir dozunu almış ve güvenliliğe yönelik veriler sağlamıştır.

Bu klinik çalışmalardan birleştirilen güvenlilik verilerine göre, pediatik hastalarda yaygın olarak rapor edilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); Baş ağrısı (%3,0), Kusma (%3,0), Karın ağrısı (%2,4), Diyare (%2,4), Karaciğer fonksiyonu anormalliği (%1,2), Hipotansiyon (%1,2), Bulantı (%1,2) ve Ürtikerdir (%1,2). Genel olarak, pediatik hastalarda görülen AİR'ler yetişkin hastalarda gözlenenlere yapısal açıdan benzerdir ancak pediatik hastalarda insidans daha yüksek olmuştur.

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

Bulgu ve belirtiler

Genel olarak, doz aşımıyla bildirilen advers olaylar itrakonazol kullanımı için bildirilen advers olaylarla uyumludur (bkz. Bölüm 4.8)

Tedavi

Doz aşımı durumunda, destekleyici önlemler kullanılmalıdır. Uygun görülürse aktif kömür verilebilir. İtrakonazol hemodiyaliz ile atılamaz. Spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik sınıflandırma: Sistemik kullanım için antifungal, triazol türevi

ATC kodu: J02AC02

Bir triazol türevi olan itrakonazol, geniş etki spektrumuna sahiptir.

In vitro çalışmalarda, itrakonazolün mantar hücrelerinde ergosterol sentezini bozduğu gösterilmiştir. Ergosterol mantarların hücre duvarının önemli bir bileşenidir. Sentezinin bozulması antifungal etki ile sonuçlanır.

İtrakonazol için yüzeysel mikotik enfeksiyonlardan yalnızca *Candida* türleri için duyarlılık kırınım düzeyleri belirlenmiştir (CLSI M27-A2, kırınım düzeyleri EUCAST metoduyla gösterilememiştir). CLSI kırınım düzeyleri şu şekildedir: duyarlı ≤ 0.125 ; doza bağlı duyarlı 0.25-0.5 ve dirençli ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. Filamentoz funguslar için yorum yapılabilecek duyarlılık düzeyleri gösterilememiştir.

In vitro çalışmalar, itrakonazolün ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda insanlar için patojen birçok mantarın büyümesini engellediğini göstermiştir. Bu mantarlar şunlardır:

Dermatofitler (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), mayalar (*C. albicans* dahil *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffe* ile diğer çeşitli maya ve mantarlar.

Candida türleri arasında *Candida krusei*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis*, genellikle en az duyarlı olanlardır; *in vitro* koşullarda bunların bazı suşlarının itrakonazole karşı direnci farklılık göstermektedir.

İtrakonazol tarafından inhibe edilmeyen başlıca mantar türleri *Zygomycetes* (örn. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* ve *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* ve *Scopulariopsis spp.*'dir.

Azollere direnç yavaş gelişir ve sıklıkla bir çok genetik mutasyon sonucu oluşur. Tanımlanan mekanizmalar arasında hedef enzim 14 α -demetilazı kodlayan ERG11'in aşırı ekspresyonu, hedefin afinitesini azaltan ERG11 nokta mutasyonları ve/veya hücre dışına geçişle sonuçlanan taşıyıcının aşırı ekspresyonu bulunmaktadır.

Sınıfından bir üyesine direncin gelişmiş olması, diğer azollere de direnç gelişimini göstermemesine rağmen azol sınıfı içinde *Candida* türlerine karşı çapraz direnç gelişimi gözlenmiştir. İtrakonazole dirençli *Aspergillus fumigatus* suşları bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Genel farmakokinetik özellikler

İtrakonazol oral yoldan uygulandıktan sonra 2 ila 5 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Doğrusal olmayan farmakokinetiğin bir sonucu olarak, çoklu dozlama sırasında itrakonazol plazmada birikir. Kararlı durum konsantrasyonlarına genellikle yaklaşık 15 gün içinde ulaşılmış ve C_{maks} değerleri günde bir kez 100 mg oral uygulama ile 0,5 μ g/ml, günde bir kez 200 mg ile 1,1 μ g/ml ve günde iki kez 200 mg ile 2,0 μ g/ml olarak bulunmuştur. İtrakonazolün terminal yarılanma ömrü tek dozdan sonra 16 ila 28 saat arasındadır ve tekrarlı dozlama ile 34 ila 42 saate artış gösterir. Tedavi durdurulduğunda, itrakonazol plazma konsantrasyonları doz ve tedavi süresine bağlı olarak 7 ila 14 gün içinde neredeyse saptanamaz bir konsantrasyona azalır. İntravenöz uygulamayı takiben itrakonazolün ortalama toplam plazma klirensi 278 ml/dk'dir. Doyurulabilir karaciğer metabolizması nedeniyle itrakonazol klirensi daha yüksek dozlarda azalır.

Emilim:

İtrakonazol, oral olarak alındıktan hemen sonra hızla emilir. Tek bir dozun ağızdan alınmasından yaklaşık 2-5 saat sonra, en yüksek plazma düzeyine ulaşılır. İtrakonazolün mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 55'tir. Oral biyoyararlanımı, yemeklerden hemen sonra tok karına alındığında, en yüksek değerine ulaşır.

Gastrik asit sekresyon baskılayıcıları olarak bilinen ilaçları (örneğin H_2 -reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri) alan hastalar veya belirli hastalıklar nedeniyle

aklorhidrisi olan hastalarda itrakonazol kapsüllerin emilimi azalır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Bu hastalarda açlık koşulları altındaki itrakonazol emilimi, ITRASPOR asitli bir içecek (diyet olmayan kola gibi) uygulandığında artar. ITRASPOR bir H₂-reseptör antagonisti olan ranitidin ön tedavisinden sonra diyet olmayan kola ile tek bir 200 mg'lık doz olarak uygulandığında gözlenen itrakonazol emilimi, ITRASPOR tek başına uygulandığında gözlenen emilime benzerdir. (bkz. Bölüm 4.5).

Kapsül formülasyonu ile itrakonazol maruziyeti, aynı ilaç dozu verildiğinde oral çözeltiyle oluşan maruziyetten daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.4).

Dağılım:

Plazmada, itrakonazolün büyük bir kısmı (%99.8) proteinlere bağlıdır. Başlıca bağlandığı protein albumindir (hidroksi metaboliti için % 99.6). Lipidlere de belirgin bir afinitesi vardır. Plazmadaki itrakonazolün yalnızca %0.2'si serbest halde bulunmaktadır. Dağılım hacminin yüksek olması (>700 litre), dokulara yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Akciğer, böbrek, karaciğer, kemik, mide, dalak ve kastaki konsantrasyonu, eş zamanlı plazma konsantrasyonunun 2-3 katı olarak bulunmuştur ve başta deri olmak üzere, keratinize dokulardaki konsantrasyonu, plazma düzeylerinin yaklaşık 4 katıdır. Beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonlar plazmadaki konsantrasyonlardan çok daha düşüktür ancak beyin-omurilik sıvısında bulunan enfeksiyonlara karşı etkililik kanıtlanmıştır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Alınan dozun bir hafta içinde yaklaşık %35'i idrarla, % 54'ü feçesle inaktif metabolitleri şeklinde atılır. İtrakonazol ve aktif metaboliti hidroksi-itrakonazolün böbreklerden atılımı intravenöz dozun %1'den daha azına karşılık gelir. Radyoaktif işaretli oral doza göre değişmemiş ilacın feçesten atılımı dozun %3 – %18'idir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Altı sağlıklı ve 12 sirozlu hastada 100 mg'lık tek bir itrakonazol dozu (bir adet 100 mg kapsül) kullanılarak bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Sirozlu hastalarda itrakonazolün ortalama C_{maks} değerinde sağlıklı gönüllülere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%47) ve eliminasyon yarılanma ömründe iki katlı bir artış (16 ± 5 saate karşı 37 ± 17) gözlenmiştir. Bununla birlikte, EAA'ya göre itrakonazole genel maruziyet sirozlu hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir.

Siroz hastalarında uzun süreli itrakonazol kullanımına ait veri bulunmamaktadır. (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4)

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda oral itrakonazol kullanımı ile ilgili sınırlı veriler mevcuttur. Böbrek yetmezliği olan üç hasta grubunda (üremi: n=7; hemodiyaliz: n=7 ve sürekli ambulator peritoneal diyaliz: n=5) 200 mg'lık tek bir itrakonazol dozu (dört adet 50 mg kapsül) kullanılarak bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Ortalama kreatinin klirensi $13 \text{ ml/dk.} \times 1,73 \text{ m}^2$ olan üremili hastalarda, EAA değerine göre maruziyet normal popülasyon parametrelerine kıyasla hafifçe azalmıştır. Bu çalışma, hemodiyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyalizin itrakonazol farmakokinetiği (T_{maks} , C_{maks} ve EAA_{0-8s}) üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir. Plazma konsantrasyon-zaman profilleri, üç grubun tümünde geniş ölçüde gönüllüler arası değişkenlik olduğunu göstermiştir.

Tek bir intravenöz dozdan sonra itrakonazolün hafif (bu çalışmada CrCl 50-79 ml/dk olarak tanımlanır), orta dereceli (bu çalışmada CrCl 20-49 ml/dk olarak tanımlanır) ve şiddetli böbrek yetmezliği (bu çalışmada CrCl <20 ml/dk olarak tanımlanır) olan hastalardaki ortalama terminal yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerdeki yarılanma ömrüne (böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama 42-49 saat ve sağlıklı gönüllülerde 48 saat) benzer olmuştur. EAA'ya göre itrakonazole genel maruziyet, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülere kıyasla orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %30 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %40 oranında azalmıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süreli itrakonazol kullanımına yönelik veri mevcut değildir. Diyaliz, itrakonazol ya da hidroksi-itrakonazolün yarılanma ömrü veya klirensi üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

İtrakonazolün pediyatrik popülasyonda farmakokinetiğine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. İtrakonazol kapsüller, oral çözelti veya intravenöz formülasyon ile 5 ay ila 17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde klinik farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kapsül ve oral çözelti formülasyonlarında kullanılan tek dozlar günde bir veya iki kez uygulama şeklinde verilen günde 1,5 ila 12,5 mg/kg'dir. İntravenöz formülasyon, 2,5 mg/kg'lik tek infüzyon ya da günde bir veya iki kez 2,5 mg/kg'lik infüzyon olarak verilmiştir. Aynı günlük doz için, günde tek bir dozlamaya kıyasla günde iki kez dozlama ile yetişkinlerde tek günlük dozlamaya benzer pik ve vadi konsantrasyonlar sağlamıştır. İtrakonazol EAA değeri ve toplam vücut klirensi için anlamlı yaşa bağımlılık gözlenmezken, yaş ile itrakonazol dağılım hacmi, C_{maks} ve terminal eliminasyon hızı arasında zayıf ilişkiler dikkati çekmiştir. İtrakonazolün klirensi ve sanal dağılım hacminin kiloyla ilişkili olduğu görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İtrakonazol ile ilgili klinik dışı verilerde gen toksisitesi, primer karsinogenisite ve fertilitte bozukluğuna yönelik herhangi bir belirtiyeye rastlanmamıştır. Yüksek dozlarda adrenal korteks, karaciğer ve mononükleer fagosit sisteminde etkiler gözlenmiş ancak bunların önerilen klinik kullanım ile ilişkisinin zayıf olduğu görülmüştür.

İtrakonazolün sıçanlar ve farelerde yüksek dozlarda maternal toksisite, embriyotoksisite ve teratojenisitede dozla ilişkili bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Kronik itrakonazol uygulamasından sonra yavru köpeklerde genel olarak düşük bir kemik mineral yoğunluğu ve sıçanlarda azalmış kemik plağı aktivitesi, büyük kemiklerin kompakt bölgesinde incelme ve artmış kemik kırılabilirliği gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Şeker küreleri

- Hipromelloz
- Macrogol (F78)

Kapsül kabuğu

- Titanyum dioksit
- İndigotin disülfonat sodyum
- Eritrosin sodyum
- Jelatin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir depolama durumu gerekli değildir. 15-30 °C arasındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her birinde pellet formülasyonunda 100 mg itrakonazol içeren pembe-mavi kapsüller halinde 4, 15 ve 28 'lik PVC-PE-PVDC/Alüminyum blisterlerde sunulmuştur.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

214/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 31.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ