

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI ITRASPOR® MİKROPELLET KAPSÜL

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

Her bir kapsül pellet formülasyonunda 100 mg itraconazol içerir.

Yardımcı maddeler: İndigotindisülfonat sodyum, titanyum dioksit, F.D. ve C kırmızı no.3.

3. FARMASÖTİK FORMU

Mikropellet kapsül

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik Endikasyonu

ITRASPOR mikropellet kapsül, 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 onikomikoz.
- Sistemik mikozlar:
 - Sistemik aspergilloz ve kandidoz,
 - Kriptokoz (kriptokoksik menenjit dahil): Kriptokozu olan immünkompromize hastalarda ve santral sinir sistemi kriptokozu olan hastaların tümünde, ITRASPOR sadece ilk seçenek 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 Kullanım Şekli

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

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

Dermatolojik / mukozal / oftalmolojik endikasyonlar		
Endikasyon	Doz	Tedavi süresi
Dermatomikoz	Günde 1 kez 200 mg veya Günde 1 kez 100 mg	7 gün veya 15 gün
Tinea pedis ve 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
Bağışıklık sistemi yetersiz 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 yanıt göre ayarlanmalıdır.

Dermatofit ve / veya mayaların neden oldukları onikomikoz									
Onikomikoz Kür tedavisi	Doz ve Tedavi süresi								
	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	Itraspör kullanılmayan haftalar			Kür 2	Itraspör kullanılmayan haftalar			Kür 3
Sadece el onikomikozu	Kür 1	Itraspör kullanılmayan haftalar			Kür 2				
Onikomikoz Sürekli tedavi	Doz				Tedavi süresi				
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	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 Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri 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	

¹Tedavinin süresi klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Çocuklarda kullanım:

İtrakonazolün çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı olduğundan sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça çocuklarda kullanılması önerilmez. (Bkz. 4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır. (Bkz. 5. 2 Farmakokinetik Özellikler, Özel Popülasyonlar, Karaciğer Bozukluğu)

Böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanım:

Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- **ITRASPOR** mikropellet kapsül, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.
- Aşağıdaki ilaçların ITRASPOR ile birlikte kullanımı kontrendikedir:(Bkz. 4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri)
 - CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlar QT-aralığını uzatabilir. Örn. Astemizol, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozid, kinidin, sertindol ve terfenadinin ITRASPOR kapsül ile birlikte kullanılması kontrendikedir. ITRASPOR ile birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma derişimlerinin artmasına ve bunun sonucu olarak QT uzamasına ve nadiren *Torsade de pointes*'e neden olabilir.
 - Simvastatin ve lovastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri,
 - Triazolam ve oral midazolam,
 - Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergot alkaloidleri.
- ITRASPOR, gebelikte kullanılmamalıdır (hayatı tehdit edici durumlar hariç). (Bkz. 4.6 Gebelik ve Laktasyonda Kullanım.)

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 Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri

Kardiyak etkiler

İtrakonazol IV ile yapılan bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, sol ventriküler boşaltma 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 yetersizliği bildirilmiştir. İlacın kullanımıyla elde edilecek yarar, olası riskten fazla olmadıkça **ITRASPOR** konjestif kalp yetersizliği veya hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastanın yarar/risk değerlendirmesi yapılırken; endikasyonun ciddiyeti, doz rejimi ve konjestif kalp yetersizliği açısından bireysel risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. Bu risk faktörleri arasında; iskemik ve valvüler bozukluk gibi kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi önemli akciğer hastalığı ve böbrek yetersizliği ile diğer ödem bozuklukları yer alır. Bu tür hastalar konjestif kalp yetersizliği bulgu ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli, dikkatli tedavi

edilmeli ve tedavi süresince bu hastaların konjestif kalp yetersizliği bulgu ve semptomları izlenmelidir. Tedavi süresince bu tür bulgu ve semptomların görülmesi halinde, **ITRASPOR** kullanımı kesilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin itrakonazole ek olarak negatif inotrop etkileri olabilir; itrakonazol kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını önleyebilir. Bu nedenle, itrakonazol ile kalsiyum kanal blokerleri birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Etkileşim potansiyeli

ITRASPOR'un klinik açıdan önemli ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmaktadır. (Bkz. 4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri).

Mide asidinin azalması

Mide asidi azaldığında **ITRASPOR**'dan itrakonazolün Emilimi de azalır. Mide asidini azaltan ilaçlar (örneğin, alüminyum hidroksit), **ITRASPOR**'un alınmasından en az 2 saat sonra kullanılmalıdır. AIDS hastaları gibi, bazı aklorhidrik hastaların ve asid salgılanmasını azaltan ilaç (örneğin, H₂-reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri) kullananların **ITRASPOR**'u kolalı bir içecek ile almaları önerilir.

Çocuklarda kullanım

İtrakonazolün çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı olduğundan, sağlanabilecek yarar potansiyel riskin üzerinde olmadıkça çocuklarda kullanılması önerilmez.

Karaciğer etkileri

ITRASPOR kullanımı sonucunda çok nadir olarak ciddi hepatotoksisite -fatal akut karaciğer yetmezliği dahil- görülmüştür. Bu hastaların çoğu daha önceden mevcut karaciğer hastalığı olan, bazı sistemik endikasyonlar için tedavi alan, belirgin medikal bir hastalığı olan ve/ya da 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 fonksiyon testleri yapılmalıdır. Hastalar, iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı veya idrar renginde koyulaşma gibi hepatiti düşündürebilecek belirti ve semptomların olması durumunda hekimlerine durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda tedavi durdurulmalı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Karaciğer enzim düzeyi yükselen veya aktif karaciğer hastalığı olan, ya da diğer ilaçlarla karaciğer toksisitesi olmuş hastalarda, beklenen yarar karaciğer hasarı riskinden yüksek olmadıkça tedaviye başlanmamalıdır. Bu tip vakalarda karaciğer enzim düzeyinin takip edilmesi gereklidir.

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır. (Bkz. 5. 2 Farmakokinetik Özellikler, Özel Popülasyonlar, Karaciğer Bozukluğu)

Böbrek yetersizliği:

Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

İmmüno-compromize hastalar:

Bazı immüno-compromize hastalarda (örn. Nötropenik, AIDS ya da organ nakli hastaları) ITRASPOR kapsülün oral biyoyararlanımı azalabilir.

Yaşamı tehdit edici sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalar:

Farmakokinetik özelliklerinden dolayı (Bkz. 5. 2 Farmakokinetik Özellikler), ITRASPOR kapsül yaşamı tehdit edici sistemik fungal enfeksiyonların başlangıçtaki tedavisi için önerilmemektedir.

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 hastalarda, tedavi eden hekim, idame tedavisinin gerekliliğini değerlendirmelidir.

Çapraz aşırı duyarlılık:

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

Nöropati:

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

4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

1. İtrakonazolün emilimini etkileyen ilaçlar:

Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar itrakonazolün ITRASPOR'dan emilimini bozabilir. (Bkz. 4.4 Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)

2. İtrakonazolün metabolizmasını etkileyen ilaçlar: İtrakonazol esas olarak CYP3A4 yolu ile metabolize olmaktadır. Rifampisin, rifabutin ve fenitoin gibi potent CYP3A4 enzim indükleyicileri ile etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda itrakonazol ve hidroksi-itakonazolün biyoyararlanımı düştüğü için, etkinliği de geniş ölçüde azalabilir. Bu nedenle, itrakonazolün bu etkin enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmez. Karbamazepin, fenobarbital ve izoniazid gibi diğer enzim indükleyicileri ile yeterli veri olmamakla birlikte, benzer etkiler beklenmektedir. CYP 3A4 enziminin ritonavir, indinavir, klaritromisin ve eritromisin gibi potent inhibitörleri, itrakonazolün biyoyararlanımını artırabilir.

3. İtrakonazolün diğer ilaçların metabolizmasına etkisi:

3.1 İtrakonazol, sitokrom 3A sınıfı ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını engelleyebilir. Bu duruma bağlı olarak bu ilaçların yan etkileri ve etkilerinde artma ve / veya uzama görülebilir. Başka bir ilaçla kullanıldığında, o ilacın prospektüsündeki metabolizma bilgileri dikkate alınmalıdır. Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazol plazma derişimleri doza ve tedavi süresine bağlı olarak kademeli azalır (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu durum, itrakonazolün beraber kullanılan bir başka ilaç üzerindeki inhibe edici etkisi söz konusu olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Örnekler:

İtrakonazol ile tedavi sırasında kontrendike olan ilaçlar:

- Astemizol, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozyd, kinidin, sertindol ve terfenadinin ITRASPOR ile kullanımı kontrendikedir. Bu ilaçların ITRASPOR ile birlikte kullanımı, derişimlerinin artmasına ve bunun sonucunda da QT uzamasına ve nadiren *Torsade de pointes*'e neden olabilir.
- Lovastatin ve simvastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri.
- Triazolam ve oral midazolam.
- Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergot alkaloidleri.

İtrakonazol ile kalsiyum kanal blokerleri beraber kullanılırken dikkat edilmelidir. CYP3A4 ile olası farmakokinetik etkileşimlere ek olarak kalsiyum kanal blokerlerinin negatif inotrop etkileri, itrakonazolünkine eklenebilir.

Plazma derişimi, etkisi ve yan etkileri izlenmesi gereken ilaçlar:

Eğer itrakonazol ile birlikte uygulanıyorsa bu ilaçların dozları gerekirse düşürülmelidir:

- Oral antikoagülanlar,
- Ritonavir, indinavir, sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri,
- Busulfan, doketaksiel, trimetrekstat ve vinka alkaloidler gibi bazı antineoplastik ilaçlar,
- Dihidropiridin ve verapamil gibi CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokerleri,
- İmmünosupresif ilaçlar: Siklosporin, takrolimus, rapamisin (sirolimus),
- Atorvastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri,
- Budesonid, deksametazon ve metilprednizolon gibi glukokortikoidler,
- Diğerleri: Alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, silostazol, digoksin, disopiramid, ebastin, eletriptan, halofantrin, midazolam IV, reboksetin, repaglinid, rifabutin.

3.2 İtrakonazol ile zidovudin (AZT) ve fluvastatin arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir. İtrakonazolün etinilöstradiolun ve noretisteronun metabolizmasını hızlandırıcı bir etkisi görülmemiştir.

4. Proteine bağlanma etkisi:

In vitro çalışmalarda, itrakonazol ile imipramin, propranolol, diazepam, simetidin, indometasin, tolbutamid ve sülfametazin arasında plazma proteinlerine bağlanma açısından etkileşim olmadığı görülmüştür.

4. 6 Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Gebelik kategorisi: C (FDA sınıflamasına göre). ITRASPOR, gebelerde, yaşamı tehdit eden sistemik mikozlarda, elde edilebilecek yararın fetüse olası risklerin üzerinde olduğu durumların dışında kullanılmamalıdır. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

İtrakonazol, yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi göstermiştir. (Bkz. 5.3 Preklinik Emniyet Verileri)

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 - hastaların çoğunluğu vulvovajinal kandidoz için kısa dönem tedavi alanlar - ile ilgili epidemiyolojik veriler, bilinen herhangi bir teratojen maddeye maruz kalmamış kontrol grubuna göre yüksek malformasyon riski göstermemiştir.

Doğurganlık çağındaki kadınlar:

ITRASPOR kullanan doğurganlık çağındaki kadınlarda, kontraseptif yöntemler

kullanılmalıdır. **ITRASPOR** tedavisi bitiminden itibaren bir sonraki menstruel döneme kadar, etkili kontraseptif yöntemler kullanılmaya devam edilmelidir.

Emzirme 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.

4.7 Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi

Herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Klinik çalışmalar

Aşağıdaki tablo, ITRASPOR'un dermatomikoz ve onikomikoz tedavisinde kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda bildirilen advers olayları göstermektedir. ITRASPOR ile tedavi edilen hastalarda görülen tüm advers olaylar (%1 ya da daha fazla sıklıkla görülen), tabloda bulunmaktadır. İtrakonazol ile tedavi edilenlerin %28'i, plasebo kullananların ise %23'ünde en az bir advers olay görülmüştür. Tabloda bildirilen advers olaylar, araştırmacıların nedensel değerlendirmelerinden bağımsız olarak özetlenmiştir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar gastro-intestinal sisteme aittir.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

Tablo: ITRASPOR tedavisi almış hastalarda, \geq %1'den fazla sıklıkla bildirilen advers olaylar.

	ITRASPOR N=929 %	PLASEBO N=661 %
Vücut genelinde	5.8	5.9
Hasar	2.9	3.0
Merkezi ve periferik sinir sistemi rahatsızlıkları	5.7	6.4
Baş ağrısı	4.0	5.0
Gastro-intestinal sistem rahatsızlıkları	9.0	6.5
Bulantı	2.4	2.6
İshal	2.3	2.0
Karın ağrısı	1.8	1.4
Hazımsızlık	1.7	0.9
Şişkinlik	1.3	0.5
Karaciğer ve safra sistemi rahatsızlıkları	2.2	1.1
Anormal hepatik fonksiyon	1.0	0.3
Solunum sistemi rahatsızlıkları	6.0	5.7
Rinit	2.0	2.1
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	1.8	1.1
Sinüzit	1.7	1.2
Deri ve eklerinin rahatsızlıkları	5.1	2.1
Döküntü	2.5	0.6

Pazarlama sonrası deneyim

Her sistem içinde, advers ilaç reaksiyonları, görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır ve sıklık belirtilirken aşağıdaki tanımlar kullanılmıştır:

Çok sık (>1/10)

Sık (>1/100, <1/10)

Sık değil (>1/1000, <1/100)

Nadir (>1/10000, <1/1000)

Çok nadir (<1/10000)

Advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme sıklığı itrakonazolun üç formülasyonu (kapsül, oral solüsyon ve IV) ile elde edilen pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

Bağışıklık sistemi

Çok nadir; anafilaktik, anafilaktoid ve alerjik reaksiyonlar.

Beslenme ve metabolizma

Çok nadir; hipokalemi.

Sinir sistemi

Çok nadir; periferik nöropati, baş ağrısı, sersemlik hissi.

Kardiyovasküler sistem

Çok nadir; konjestif kalp yetmezliği.

Solunum sistemi

Çok nadir; pulmoner ödem.

Gastro-intestinal sistem

Çok nadir; karın ağrısı, kusma, dispepsi, bulantı, ishal, kabızlık.

Hepatobilyer sistem

Çok nadir; ciddi hepatotoksisite (bazı fatal akut karaciğer yetmezliği vakaları da dahil), hepatit, karaciğer enzimlerinin geri dönüşümlü olarak yükselmesi.

Deri ve deri altı doku

Çok nadir: Stevens-Johnson sendromu, anjiyo-ödem, ürtiker, alopesi, fotosensitivite, döküntü, pruritus.

Üreme sistemi ve meme

Çok nadir; menstrüel bozukluklar.

Genel ve uygulama yerine ilişkin yan etkiler

Çok nadir; ödem.

4.9 Doz Aşımı

Doz aşımıyla ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir. Yanlışlık sonucu meydana gelen doz aşımalarında destekleyici önlemler uygulanmalıdır. İlk birkaç saat içinde mide lavajı uygulanabilir. Aktif kömür verilebilir. İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik sınıflandırma:

Sistemik kullanım için antifungal, triazol türevi

ATC kodu: J02A C02

Bir triazol türevi olan itrakonazol, geniş etki spektrumuna sahiptir.

In vitro çalışmalar, itrakonazolün $\leq 0.025-0.8$ $\mu\text{g/ml}$ derişimleri arasında, insanlar için patojenik birçok mantarın büyümesini engellediğini göstermiştir. Bu mantarlar şunlardır: Dermatofitler (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), mayalar (*C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii* ile diğer çeşitli maya ve mantarlar.

Candida türleri arasında *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.

In vitro araştırmalarda, itrakonazolün mantar hücrelerinde ergosterol sentezini azalttığı gösterilmiştir. Ergosterol mantarların hücre duvarının önemli bir bileşenidir. Antifungal etki, ergosterol sentezinin azalmasına bağlıdır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel farmakokinetik özellikler:

İtrakonazolün farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerde, özel popülasyonlarda ve tek ya da birden fazla doz alan hastalarda incelenmiştir. Genellikle itrakonazol iyi emilir. Ağızdan alınmasından yaklaşık 2-5 saat sonra, en yüksek plazma düzeyine ulaşılır. İtrakonazol, çok sayıda metabolitine dönüşmek üzere yoğun bir hepatik metabolizmaya uğrar. Başlıca metaboliti hidroksi-itakonazoldür. Hidroksi-itakonazolün derişimi, itrakonazolün iki katıdır. Tek bir doz sonrasında, terminal yarılanma ömrü 17 saattir. Tekrarlanan dozlar sonrasında terminal yarılanma ömrü 34-42 saate yükselir. İtrakonazolün farmakokinetiği doğrusal değildir, bu nedenle birden fazla doz verilmesi sonrasında plazmada birikir. Sabit plazma derişimlerine 15 gün içinde ulaşılır ve en yüksek plazma derişimleri 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (günde bir kez 100 mg), 1.1 $\mu\text{g/mL}$ (günde bir kez 200 mg) ve 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 'dir (günde iki kez 200 mg). Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazol plazma derişimi 1 hafta içinde saptanamaz düzeye gelir. Yüksek dozlarda itrakonazol klerensi, hepatik metabolizmanın doyurulabilir mekanizması sonucunda azalır. İtrakonazol idrar (~% 35) ve feçesle (~% 54) inaktif metabolit olarak atılır.

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 biyoyararlanımı yaklaşık % 55'tir. Oral biyoyararlanımı, yemeklerden hemen sonra tok karına alındığında, en yüksek değerine ulaşır.

Dağılım

Plazmada, itrakonazolün büyük bir kısmı (% 99.8) proteinlere bağlıdır. Başlıca bağlandığı protein albumindir (hidroksi metaboliti için % 99.6). Lipidler için belirgin bir afinitesi vardır. Plazmadaki itrakonazolün yalnızca % 0.2'si serbest halde bulunmaktadır. Dağılım hacminin yüksek olması (>700 L), dokulara yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Akciğer, böbrek, karaciğer, kemik, mide, dalak ve kastaki derişimi, eş zamanlı plazma derişiminin 2-3 katı olarak bulunmuştur. Beyindeki derişimin plazmadaki derişime oranı yaklaşık birdir.

Başta deri olmak üzere, keratinize dokulardaki derişimi, plazma derişiminin yaklaşık 4 katıdır.

Metabolizma

İtrakonazol, karaciğerde büyük oranda metabolize olur ve çeşitli metabolitlerine dönüşür. Başlıca metabolitlerinden biri olan hidroksi-itakonazol, *in vitro* olarak

İtrakonazol ile kıyaslanabilir antifungal etkinliğe sahiptir. Hidroksi metabolitinin plazma derişimi, itrakonazolün plazma derişiminin yaklaşık iki katıdır. CYP3A4, *in vitro* çalışmalarda gösterildiği üzere itrakonazol metabolizmasında rol oynayan başlıca enzimdir.

Atılım

Alınan dozun yaklaşık %35'i bir hafta içinde idrarla, % 54'ü feçesle inaktif metabolitleri şeklinde atılır. Alınan dozun %3-18 arasında değişen oranı feçesle, %0.03'ünden daha az bir bölümü idrarla değişmeden itrakonazol olarak atılır.

İtrakonazolün keratinize dokulardan tekrar dağılımı ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, itrakonazolün bu dokulardan atılımı epidermal yenilenmeye bağlıdır. Plazmanın tersine, 4 haftalık bir tedaviden sonra deri dokusundaki terapötik derişimi 2-4 hafta daha devam eder. Tedaviye başlandıktan sonra 1 hafta gibi kısa bir sürede tırnak keratininde saptanan itrakonazol düzeyi, 3 aylık bir tedaviden sonra en az 6 ay daha devam eder.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik özellikler:

Karaciğer bozukluğu

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. 12 siroz hastası ve 6 sağlıklı kontrol vakasında tek doz itrakonazol (100 mg kapsül) uygulaması sonrası; en yüksek plazma derişimleri (C_{max}), eğri altında kalan alan (AUC) ve itrakonazolün terminal yarılanma ömrü ölçülmüş ve bu iki grupta elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Siroz hastalarında itrakonazolün ortalama en yüksek plazma derişimlerinin belirgin olarak düştüğü (yaklaşık %47) gözlenmiştir. Ortalama atılım yarılanma ömrü, karaciğer bozukluğu bulunmayan sağlıklı kontrol vakalarında 16 saat iken, siroz hastalarında 37 saate uzamıştır. Eğri altında kalan alan (AUC) sağlıklı vakalarda ve siroz hastalarında benzer bulunmuştur. Siroz hastalarında uzun süreli itrakonazol kullanımına ait veri bulunmamaktadır. (Bkz. 4.2 Pozoloji ve Kullanım Şekli ve Bkz. 4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)

Böbrek yetersizliği

Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

5.3 Preklinik Emniyet Verileri

İtrakonazol bir dizi klinik olmayan güvenilirlik çalışmaları ile denenmiştir.

İtrakonazol ile fare, sıçan, kobay ve köpeklerde yapılan akut toksisite çalışmaları, geniş bir güvenilirlik sınırı olduğunu göstermiştir. Sıçan ve köpeklerde yapılan kronik oral toksisite çalışmaları bir çok hedef organ veya doku olduğunu göstermiştir: farklı organlarda ksantom hücreleri ile seyreden lipid metabolizması bozukluklarının yanı sıra adrenal korteks, karaciğer ve mononükleer fagosit sistemi bozuklukları da görülebilmektedir.

Yüksek dozlarda, adrenal korteksin histolojik incelemeleri, zona reticularis ve fasciculatanın hücresel hipertrofisi ile seyreden, bazen zona glomerulosada incelenmenin de bulunduğu geri dönüşümlü şişme göstermiştir. Yüksek dozlarda, geri dönüşümlü hepatik değişimler bulunmuştur. Sinüsoid hücrelerde hafif değişiklikler ve hepatosit vaküolasyonu (sellüler disfonksiyonu gösterir) görülür. Ancak, görülebilir hepatit ya da hepatoselüler nekroz bulunmamaktadır. Mononükleer fagosistemdeki başlıca histolojik değişiklik, çeşitli parankimal dokulardaki makrofajlarda proteinimsi materyalin artmasıdır.

İtrakonazolün mutajenik potansiyeli ile ilgili bir gösterge bulunmamaktadır. İtrakonazol sıçan ya da farelerde primer karsinojen değildir. Ancak, erkek sıçanlarda yumuşak doku sarkomu sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, yükselen kolesterol seviyesinin ve bağ dokudaki kolesterozun sonucu olarak ortaya çıkan bağ dokusunun neoplastik olmayan kronik enflamatuvar reaksiyonuna bağlanmaktadır.

İtrakonazolün fertilité üzerine primer etkisi ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. İtrakonazol, sıçanlarda ve farelerde yüksek dozlarda maternal toksisite, embriyotoksisite ve

teratojenisitede dozla ilişkili bir artışa neden olmaktadır. Teratojenisite, sıçanlarda majör iskelet defektleri; farelerde ise ensefalosel ve makroglosiden oluşmaktadır.

Kronik itrakonazol alımını takiben, köpeklerde kemik mineral yoğunluğunda genel bir düşüş gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan üç toksikoloji çalışmasında, itrakonazol kemik defektlerine yol açmıştır. Bu defektler, düşük kemik plağı aktivitesi, büyük kemiklerde *Zona compacta*'nın incilmesi, ve artmış kemik kırılabilirliğini içermektedir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı

Yardımcı Maddeler

Şeker küreleri 25-30 mesh	192 mg
Hipromelloz 2910 5mPa.s	150 mg
Macrogol 20 000	18 mg
Etilalkol-metilen klorür 40/60*	3037 mg

* Bitmiş üründe bulunmaz, bu solventin miktarı değişime açıktır.

Kapsül bileşimi: (mavi opak başlıklı – pembe gövdeli kapsül)

Başlık kısmı (38.8 mg):

İndigotin disülfonat sodyum (E132)	% 0.0502
Titanyum dioksit (E 171)	% 2
Jelatin	% 100'e tamamlanır

Gövde kısmı (58.2 mg):

F.D. ve C Red No. 3	% 0.11
Jelatin	% 100'e tamamlanır

6.2 Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı

İtrakonazol ön karışımının hazırlanması

Kaplama solüsyonu A'nın hazırlanması (itrakonazol ön karışım solüsyonu)

Solüsyon A ile kaplama (itrakonazol ön karışım solüsyonu)

Kurutma işlemi

Kaplama solüsyonu B'nin hazırlanması (Macrogol 20 000 solüsyonu)

Bitmiş taneciklerin elekten geçirilmesi

Kapsülleme ve ambalajlama işlemleri

6.3 Bitmiş Ürün Spesifikasyonları

Parametre	Spesifikasyon	Metot
1. Görünüş	Krem renk kaplı şeker küreleri Kapsüller (boyut 0) Kapak: opak mavi Gövde: saydam pembe	Görsel inceleme
2. Tanıma itrakonazol TLC	Numune solüsyonu Rf- değeri referans solüsyonu Rf-değerini karşılar	F/C/0672/01
UV	Numune ve referans için aynı dalgaboylarında maksimum ve minimum	F/S/1301/01
3. Test itrakonazol UV	Belirlenen miktarın % 95.0-%105.0 (kapsül başına 95.0 mg - 105.0 mg)	F/S/1301/01
4. Degredasyon ürünleri TLC	Degredasyon ürünlerinden oluşan sekonder spotlar görülmez	F/C/0672/01
5. Dissolüsyon	Q = 60 dakikada % 75	F/D/7568/02
6. Residuel çözücüler	Metilen klorür: ≤ % 0.2 Alkol: ≤ % 1.0	F/B/0316/02
7. Ağırlık değişimi	Ph.Eur.	Ph.Eur.
8. Mikrobiyolojik saflık Toplam canlı aerobik sayımı: Bakteriler Mantar ve Mayalar	≤ 100 CFU / g ürün ≤ 100 CFU / g ürün	USP
Patojenler: Salmonella sp. Escherichia coli	10 g üründe yok 1 g üründe yok	USP
Test sıklığı	yılda en az 1 seriyle 5 ardıl seriye kadar her seride, sonra her 10. seride	

6.4 Geçimsizlik

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.5 Raf Ömrü, Rekonstitüsyon ve/veya İlk Açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi

Raf ömrü 36 aydır. 15-30° C arasında odaki sıcaklığında kuru bir yerde saklayınız.

6.6 Özel Muhafaza Şartları

15-30° C arasında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.7 Ambalajın Türü ve Yapısı

PVC-PE-PVDC / Alüminyum blister
Dıştan içe doğru katmanlar şu şekildedir:
Polivinilklorür (PVC) : Kaplayıcı
Poliüretan (PUR) : Yapışkan
Düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) : Laminat
Poliüretan (PUR) : Yapışkan
Polivinilklorür (PVC) : Destek

PVC : 0.200 mm
PE : 0.025 mm
PVDC : 90 g / m²

6.8 Kullanma Talimatı

Bölüm 4.2'de anlatıldığı şekilde kullanılır.

7. REÇETELİ REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ

Reçete ile satılır.

8. RUHSAT SAHİBİNİN ADI, ADRESİ, TEL VE FAKS NO

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. Ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi
Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz - İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00
Faks: 0 216 538 23 69

9. RUHSAT TARİH-NO

Ruhsat tarihi: 31.01.2008
Ruhsat no: 214 / 33

10. ÜRETİCİ ADI, ADRESİ, TEL VE FAKS NO

Janssen Pharmaceutica Belçika lisansı ile Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve
Ticaret A.Ş. Küçükkarıştıran 39780 Lüleburgaz
Tel: 0288 427 10 00
Faks: 0288 427 14 55