Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/299/itraspor-100-mg-28-mikropellet-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J02AC02

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

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 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 uygulama 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
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
Bağışıklık 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 yanıta 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	Itraspor kullanılmayan haftalar			Kür 2	Itraspor kullanılmayan haftalar			Kür 3
Sadece el onikomikozu	Kür 1	Itraspor 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	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.
Histoplasmoz	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	
Parakoksidioido-mikoz	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 yanıta 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. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Pediatrik popülasyon

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

Geriyatrik popülasyon

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- ITRASPOR, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.
- Aşağıdaki ilaçların ITRASPOR ile birlikte kullanımı kontrendikedir: (bkz. Bölüm 4.5)

- QT-aralığını uzatabilen CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların, örneğin astemizol, bepridil, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozid, kinidin, sertindol ve terfenadinin ITRASPOR ile birlikte kullanılması kontrendikedir. ITRASPOR ile birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına ve bunun sonucu olarak QT uzamasına ve nadiren *Torsade de pointes*'e neden olabilir.
- Lovastatin, simvastatin ve atorvastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri,
- Triazolam ve oral midazolam,
- Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergot alkaloidleri.
- Eletriptan
- Nisoldipin.
- Disopiramid ya da halofantrin alan hastalarda, hayatı tehdit edici olmayan endikasyonlarda uygulanmamalıdır.

- Metadon ve felodipin ile itrakonazol etkileştiği için itrakonazolün bu ilaçlardan herhangi birisi ile kullanımı kontrendikedir. (Bkz 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- 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

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 bildirimi 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 hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi önemli akciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği ile diğer ödemle 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, itrakonazolünkine 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.

Etkileşim potansiyeli

ITRASPOR'un klinik açıdan önemli ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

Mide asidinin azalması

Mide asidi azaldığında ITRASPOR kapsül'den 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, H_2-reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri) kullananların ITRASPOR kapsül'ü kolalı bir içecek ile almaları önerilir.

Çocuklarda kullanım

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

Karaciğer etkileri

ITRASPOR kullanımı sırasında çok seyrek olarak ciddi hepatotoksisite -fatal akut karaciğer yetmezliği dahil görülmüştür. 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 renginde 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 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 yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan 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. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalar

Bağışıklık sistemi bozulmuş 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 yineleme riski olduğu düşünülen AIDS hastalarında, 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 nöropati görüldüğü takdirde, itrakonazol tedavisi kesilmelidir.

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.

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

Fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz emilim bozukluğu veya sükraz-izomaltaz eksikliği gibi seyrek kalıtsal problemli 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.

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

1. İtrakonazolün emilimini etkileyen ilaçlar

Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar itrakonazolün ITRASPOR kapsül'den emilimini bozabilir (bkz. Bölüm 4.4).

2. İtrakonazol biyotransformasyonunu etkileyen ilaçlar

İtrakonazol esas olarak CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Rifampisin, rifabutin ve fenitoin gibi güçlü CYP3A4 enzim indükleyicileri ile etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, etkinliklerini de büyük ölçüde azaltabilecek boyutta itrakonazol ve hidroksi-

itrakonazolün biyoyararlanımı azaldığından, itrakonazolün bu güçlü enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmez. Karbamazepin, Hypericum perforatum (St John's Wort), fenobarbital ve izoniazid gibi diğer enzim indükleyicileri ile ilgili veri olmamakla birlikte, benzer etkiler beklenmelidir.

CYP3A4 enziminin ritonavir, indinavir, klaritromisin ve eritromisin gibi güçlü inhibitörleri, itrakonazolün biyoyararlanımını artırabilir.

3. İtrakonazolün, diğer ilaçların biyotransformasyonuna etkisi

3.1 İtrakonazol, sitokrom 3A sınıfı ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir. Bu duruma bağlı olarak bu ilaçların yan etkileri dahil, etkilerinde artma ve/veya uzama görülebilir. Başka bir ilaçla kullanıldığında, o ilacın prospektüsündeki metabolizma bilgileri dikkate alınmalıdır. Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazol plazma konsantrasyonları doza ve tedavi süresine bağlı olarak kademeli azalır (bkz. Bölüm 5.2). 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, bepridil, dofetilid, mizolastin, sertindol ve terfenadinin ITRASPOR ile kullanımı kontrendikedir. Bu ilaçların ITRASPOR ile birlikte kullanımı, konsantrasyonlarının 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.
- Eletriptan
- Nisoldipin.

Sisaprid, pimozid, 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. 4.3 Kontrendikasyonlar).

KKY riskinde artış nedeniyle itrakonazol ile kalsiyum kanal blokerleri beraber kullanılırken dikkat edilmelidir. İlaç metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 ile etkileşimler dahil olası farmakokinetik etkileşimlere ek olarak, kalsiyum kanal blokerleri de itrakonazolünkine eklenebilen negatif inotrop etkilere sahip olabilir.

Aşağıdaki ilaçlar dikkale kullanılmalı ve plazma konsantrasyonlarıyla, etki veya yan etkileri izlenmelidir. İtrakonazol ile birlikte uygulanıyorsa bu ilaçların dozları gerekirse düşürülmelidir:

- Oral antikoagülanlar
- Ritonavir, indinavir, sakinavir gibi HIV proteaz inhibitörleri
- Busulfan, dosetaksel, trimetreksat ve vinka alkaloidleri gibi bazı antineoplastik ilaçlar
- Dihidropiridin ve verapamil gibi CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokerleri
- İmmünosupresif ilaçlar: Siklosporin, rapamisin (sirolimus) ve takrolimus

- Budesonid, deksametazon, flutikazon ve metilprednizolon gibi glukokortikoidler,
- Digoksin (P-glikoprotein inhibisyonu yoluyla)
- Diğerleri: Alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, silostazol, disopiramid, ebastin, fentanil, halofantrin, midazolam IV, reboksetin, repaglinid, rifabutin.

3.2 İtrakonazol ile zidovudin (AZT) ve fluvastatin arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir. İtrakonazolün etinilöstradiolun ve noretisteronun metabolizmasını indükleyici 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 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 / fertilite

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

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 edilen hastaların %28'i, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %23'ünde en az bir advers olay görülmüştür. Tabloda bildirilen advers olaylar, araştırmacıların nedensellik değerlendirmelerinden bağımsız olarak özetlenmiştir. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar gastro-intestinal sisteme aittir.

Tablo 1: ITRASPOR ile tedavi edilen hastalarda, ≥%1'den fazla sıklıkla bildirilen advers olaylar.

	ITRASPOR N=929 %	PLASEBO N=661 %
Sinir sistemi hastalıkları	**5.7**	**6.4**
Baş ağrısı	4.0	5.0
Gastrointestinal hastalıkları	**9.0**	**6.5**
Bulantı	2.4	2.6
İshal	2.3	2.0
Karın ağrısı	1.8	1.4
Dispepsi	1.7	0.9
Şişkinlik	1.3	0.5
Hepatobilier hastalıkları	**2.2**	**1.1**
Anormal hepatik fonksiyon	1.0	0.3
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	**6.0**	**5.7**
Rinit	2.0	2.1
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1.8	1.1
Sinüzit	1.7	1.2
Deri ve deri altı doku hastalıkları	**5.1**	**2.1**
Döküntü	2.5	0.6
Vücut geneliyle ilgili advers etkiler	**5.8**	**5.9**
Hasar	2.9	3.0

Pazarlama sonrası deneyim

Dünya çapında pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları (tüm formülasyonlardan elde edilen) Tablo 2'de yer almaktadır. Tabloda advers reaksiyonlar sistem organ sınıflamasına ve aşağıdaki belirtilen sıklık oranlarına göre sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ile <1/100); seyrek (≥1/10000 ile <1/1000); çok seyrek (≤1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu sıklık oranları spontan advers etki bildirimlerinden elde edilen oranlar olup, klinik ya da epidemiyolojik çalışmalarla elde edilebilecek daha kesin hesaplamalardaki oranları temsil etmemektedir.

Tablo 2: Pazarlama sonrası bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: lökopeni

Bilinmiyor: nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: hipersensitivite*

Bilinmiyor: serum hastalığı, anjiyonörotik ödem, anafilaktik, anafilaktoid ve alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: hipertrigliseridemi, hipokalemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: baş ağrısı, sersemlik hissi, parestezi

Seyrek: hipoestezi,

Bilinmiyor: periferik nöropati*

Göz hastalıkları

Seyrek: görsel bozukluklar

Bilinmiyor: görmede bulanıklık, çift görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: kulak çınlaması

Bilinmiyor: geçici ya da kalıcı işitme kaybı*

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: konjestif kalp yetmezliği*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: dispne

Bilinmiyor: pulmoner ödem,

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: kusma, ishal, kabızlık, dispepsi, disguzi, şişkinlik

Seyrek: pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: hiperbilirübinemi, alanin aminosferaz yükselmesi, aspartat aminosferaz yükselmesi

Seyrek: karaciğer enzimlerinin yükselmesi

Bilinmiyor: akut karaciğer yetmezliği*, hepatit, hepatotoksisite*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: döküntü,

Yaygın olmayan: ürtiker, alopesi, kaşıntı

Bilinmiyor: toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut generalize ekzantematöz püstüloz, eritem multiform, eksfolyatif dermatit, lökositoklastik vaskülit, fotosensitivite

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: miyalji, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: pollaküri,

Bilinmiyor: üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: menstrüel bozukluklar

Bilinmiyor: erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: ödem

Seyrek: ateş

*Bölüm 4.4 'e bakınız

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımıyla ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Doz aşımı durumunda destekleyici önlemler uygulanmalıdır. İlk saat içinde mide lavajı uygulanabilir. Uygun olduğu durumlarda aktif kömür verilebilir.

İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

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

İtrakonazol için yüzeyel 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 µg/ml. Filamentoz funguslar için yorum yapılabilecek duyarlılık düzeyleri gösterilememiştir.

In vitro çalışmalar, itrakonazolün ≤ 1 µg/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*; *Coccidiodes immitis; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei* 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 ∝-demetilazın kodunu çözen 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

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-itrakonazoldür. Hidroksi-itrakonazolün plazma konsantrasyonu, değişmemiş ilaç miktarının yaklaşık 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 konsantrasyonlarına 15 gün içinde ulaşılır ve en yüksek plazma konsantrasyonları 0.5 µg/ml (günde bir kez 100 mg), 1.1 µg/ml (günde bir kez 200 mg) ve 2.0 µg/ml'dir (günde iki kez 200 mg). Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazol plazma konsantrasyonu 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 mutlak 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). 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. Beyindeki konsantrasyonun plazma konsantrasyonuna oranı yaklaşık birdir.

Başta deri olmak üzere, keratinize dokulardaki konsantrasyonu, plazma düzeylerinin yaklaşık 4 katıdır.

Biyotransformasyon:

İtrakonazol, karaciğerde büyük oranda metabolize olur ve çeşitli metabolitlerine dönüşür. 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. *In vitro* çalışmalarda gösterildiği üzere, CYP3A4 enzimi itrakonazol metabolizmasında rol oynayan başlıca enzimdir.

Eliminasyon:

Alınan dozun bir hafta içinde yaklaşık %35'i 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 konsantrasyonu 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.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

İtrakonazolün farmakokinetiği doğrusal değildir, bu nedenle birden fazla doz verilmesi sonrasında plazmada birikir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. 12 siroz hastası ve 6 sağlıklı kontrol vakasında tek doz itrakonazol (100 mg kapsül) uygulaması sonrası; itrakonazolün en yüksek plazma konsantrasyonu (C_{maks}), eğri altında kalan alanı (EAA) ve terminal yarılanma ömrü ölçülmüş ve bu iki grupta elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Siroz hastalarında itrakonazolün ortalama en yüksek plazma konsantrasyonlarının 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 (EAA) sağlıklı vakalarda ve siroz hastalarında 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 itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İtrakonazol bir dizi klinik olmayan güvenlilik çalışmasıyla denenmiştir.

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

Yüksek dozlarda, adrenal korteksin histolojik incelemeleri, zona retikülaris ve fasikülatanın hücresel hipertrofisi ile seyreden, bazen zona glomerulosada incelmenin de bulunduğu geri dönüşümlü şişme göstermiştir. Yüksek dozlarda, geri dönüşümlü hepatik değişimler bulunmuştur. Sinüzoid hücrelerde hafif değişiklikler ve hepatosit vaküolasyonu (selüler 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 dokusundaki kolesterozun sonucu olarak ortaya çıkan bağ dokusunun neoplastik olmayan kronik enflamatuvar reaksiyonuna bağlanmaktadır.

İtrakonazolün fertilite 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 bozuklukları; farelerde ise ensefalosel ve makroglosiden oluşmaktadır.

Kronik itrakonazol uygulamasını takiben, juvenil 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 kompaktının incelmesi ve artmış kemik kırılganlığını içermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Şeker küreleri
- Hipromelloz
- Macrogol (F78)
- 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