

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPORANOX 10 mg / ml oral solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml oral solüsyon 10 mg itrakonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol 190 mcgl/ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon.

SPORANOX oral solüsyon berrak, kiraz aroması ile birlikte sarımsı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPORANOX oral solüsyon aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

- HIV pozitif veya diğer bağışıklığı bozulmuş hastalardaki oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisinde.
- Hematolojik malignitesi olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılan ve nötropeni gelişimi (< 500 hücre/mcgl) beklenen hastalardaki derin fungal (mantar) enfeksiyonların profilaksisinde.
- IV antifungal tedaviden sonraki ardışık tedavide endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

Oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisi

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

Flukonazole dirençli oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisi

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

Fungal enfeksiyonların profilaksisi

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

IV antifungal tedaviden sonraki ardışık tedavi

Tedaviye IV antifungal ile başlanmalıdır. Daha sonra nötropenide klinik olarak anlamlı düzelme elde edilene kadar tedaviye günde iki defada 200 mg (20 ml) SPORANOX oral solüsyonla devam edilmelidir. SPORANOX'un sistemik mikozdan şüphelenilen febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde 28 günden uzun süreli kullanımdaki güvenilirlik ve etkililiği bilinmemektedir.

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.

Pediyatrik popülasyon :

SPORANOX oral solüsyonun çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Fungal enfeksiyonların profilaksisi: Nötropenik çocuklarda hiçbir etkililik verisi yoktur. Günde iki defada uygulanan 5 mg/kg'lık doz ile elde edilmiş olan sınırlı bir güvenlilik deneyimi bulunmaktadır. Diyare, abdominal ağrı, kusma, ateş, döküntü ve mukozit gibi advers olayların insidansı erişkinlerdekinden daha yüksektir. Ancak, bunların SPORANOX oral solüsyona mı veya kemoterapiye mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

Geriyatrik popülasyon :

SPORANOX oral solüsyonun yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- SPORANOX oral solüsyon, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.
- Aşağıdaki ilaçların SPORANOX oral solüsyon 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; SPORANOX oral solüsyon ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına ve bunun sonucu olarak QT uzamasına ve nadiren *Torsade de pointes*'e neden olabilir.
 - Simvastatin, atorvastatin 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,
 - Eletriptan,
 - Nisoldipin,
 - 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).
- SPORANOX oral solüsyon, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalığı olanlarda veya KKY hikayesi bulunanlarda olduğu gibi ventriküler disfonksiyonlu hastalarda yaşamı tehdit eden ya da diğer ciddi enfeksiyonlar haricinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

SPORANOX oral solüsyon kullanan doğurganlık potansiyeli olan kadınlarda, kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. SPORANOX oral solüsyon 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 bir azole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara, SPORANOX oral solüsyon reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak etkiler:

SPORANOX IV ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, 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 SPORANOX'a bağlı konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Günde 400 mg'dan yüksek dozla tedavi edilen hastalarda, daha düşük dozlarla tedavi görenlere göre daha fazla oranda kalp yetmezliği spontan bildirim yapılmış olması, itrakonazolün günlük toplam dozunun artışıyla kalp yetmezliği riskinin artabileceğine işaret eder.

İlacın kullanımıyla elde edilecek yarar, olası riskten fazla olmadıkça SPORANOX konjestif kalp yetmezliği veya hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastanın yarar/risk değerlendirmesi yapılırken; endikasyonun ciddiyeti, doz rejimi (örn. günlük toplam doz) 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 bulgu ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli, dikkatli tedavi edilmeli ve tedavi süresince bu hastaların konjestif kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri izlenmelidir. Tedavi süresince bu tür bulgu ve belirtilerin görülmesi halinde, SPORANOX kullanımı kesilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin, itrakonazolünkü ek negatif inotrop etkileri olabilir. Ayrıca itrakonazol kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasını inhibe edebilir. Bu nedenle, KKY riskinde

artış olabileceğinden itrakonazol ile kalsiyum kanal blokerleri birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.

Etkileşim potansiyeli:

SPORANOX oral solüsyonun klinik açıdan önemli ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

Kistik fibroz:

Kistik fibroz hastalarında, günde iki kere 2.5 mg/kg kullanım ile sağlanan plazma kararlı durum konsantrasyonlarında, itrakonazolün terapötik düzeylerinde oynamalar gözlenmiştir. 250 ng/ml'nin üzerinde kararlı durum konsantrasyonlarına 16 yaşın üzerindeki hastaların yaklaşık yarısında ulaşılmış, ancak 16 yaşından küçük hastaların hiçbirinde bu konsantrasyona ulaşılamamıştır. Bir hasta SPORANOX oral solüsyona yanıt vermiyorsa SPORANOX IV veya alternatif bir tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Çocuklarda kullanım:

SPORANOX oral solüsyonun çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik veriler olmadığından, sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir.

Yaşlılarda kullanım:

SPORANOX oral solüsyonun yaşlılarda kullanımı ile ilgili klinik veriler olmadığından, sadece sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olduğu durumlarda kullanılması önerilir.

Hepatik etkiler:

SPORANOX kullanımı sonucunda çok seyrek olarak fatal akut karaciğer yetmezliği dahil ciddi hepatotoksisite görülmüştür. Bu vakalardan bazıları daha önceden karaciğer hastalığı bulunmayan hastalardan oluşmuştur. Bu vakalardan bazılarında, tedavinin ilk aylarında, bazılarında ilk haftalarda da görülmüştür. SPORANOX uygulaması alan hastalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Hastalar, iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı veya idrar renginde koyulaşma gibi hepatiti düşündürebilecek bulgu ve belirtilerin olması durumunda hekimlerine durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların çoğu daha önceden mevcut karaciğer hastalığı olan, bazı sistemik endikasyonlar için tedavi alan, belirgin başka bir medikal hastalığı olan ve/veya hepatotoksik ilaç alan kişilerdir. Bu hastalarda tedavi durdurulmalı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Karaciğer enzim düzeyi yükselen veya aktif karaciğer hastalığı olan ya da diğer ilaçlarla karaciğer

toksisitesi gelişen 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 itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Çapraz-rezistans:

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

Nötropenik hastalarda profilaksi:

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

Ağır nötropenisi olan hastaların tedavisi:

SPORANOX oral solüsyonun ağır nötropenisi olan oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisindeki kullanımı incelenmemiştir. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle (bkz. Bölüm 5.2) SPORANOX oral solüsyon, sistemik kandidoz riski altındaki hastaların tedavisinin başlangıcında önerilmez.

Nöropati:

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

İşitme kaybı:

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

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İtrakonazolün metabolizmasını etkileyen ilaçlar

İtrakonazol esas olarak CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Rifampisin, rifabutin ve fenitoin gibi güçlü CYP3A4 enzim indükleyicileri ile etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, etkililiklerini de büyük ölçüde azaltabilecek boyutta itrakonazol ve hidroksi-itrakonazolün biyoyararlanımı azaldığından, itrakonazolün bu güçlü enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmez. Karbamazepin, fenobarbital, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*, St John's Wort) 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.

İtrakonazolün diğer ilaçların metabolizmasına etkisi

İtrakonazol, sitokrom 3A ailesi ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını engelleyebilir. Bu duruma bağlı olarak bu ilaçların yan etkileri dahil, etkilerinde artma ve/veya uzama görülebilir. Başka bir ilaçla kullanıldığında, o ilacın Kısa Ürün Bilgisindeki 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, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozid, kinidin, sertindol ve terfenadinin SPORANOX oral solüsyon ile kullanımı kontrendikedir. Bu ilaçların SPORANOX oral solüsyon 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 blokerlerinin itrakonazolünkine ek negatif inotrop etkileri olabilir.

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

- Oral antikoagülanlar.
- Ritonavir, indinavir, sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri.
- Busulfan, doketaksiel, trimetrekstat ve vinka alkaloidleri gibi bazı antineoplastik ilaçlar.
- Dihidropiridin ve verapamil gibi CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokerleri.
- İmmünoşüpresif ilaçlar: Siklosporin, rapamisin (sirolimus) ve takrolimus.
- Atorvastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri.
- Budesonid, deksametazon, flutikazon ve metilprednizolon gibi belirli glukokortikoidler.
- Digoksin (P-glikoprotein inhibisyonu yoluyla).
- Diğerleri: Alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, silostazol, disopiramid, ebastin, fentanil, halofantrin, midazolam IV, reboksetin, repaglinid, rifabutin ve loperamid.

İtrakonazol ile zidovudin (AZT) ve fluvastatin arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

İtrakonazolün etinilöstradiolun ve noretisteronun metabolizmasını indükleyici bir etkisi gözlenmemiştir.

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. İnsanlara yönelik potansiyel

risk bilinmemektedir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde SPORANOX 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. SPORANOX ile nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / fertilité

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bazı durumlarda araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi, görme bozukluğu gibi yan etkiler oluşabilir, dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İtrakonazol alan hastaların %9'unda yan etkiler beklenebilir. Uzun süreli tedavilerde (1 ay) yan etki görülme sıklığı %15'e kadar yükselebilir. En çok rapor edilen yan etkiler genelde gastrointestinal, hepatik ve dermatolojik kaynaklıdır.

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

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

Pazarlama Sonrası Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nütropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı, anjiyonötik ödem, anafilaktik, anafilaktoid ve alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Bilinmiyor: Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik hissi, periferik nöropati*

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Parestezi, hipoestezi.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görsel bozukluklar, görmede bulanıklık ve çift görme dahil

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması, geçici ya da kalıcı işitme kaybı*

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Bilinmiyor: Pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, kusma, bulantı, ishal, tat bozuklukları

Yaygın olmayan: Dispepsi, kabızlık

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Hepatik enzimlerde yükselme

Yaygın olmayan: Hepatit, hiperbillirubinemi

Bilinmiyor: Hepatotoksisite*, akut karaciğer bozukluğu*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık

Yaygın olmayan: Pruritus

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut generalize ekzantematöz püstüloz, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, lökositoklastik vaskülit, ürtiker, alopesi, fotosensitivite

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Pollaküri, üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Menstrüel bozukluklar, erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi.

Yaygın olmayan: Ödem.

**Bölüm 4.4'e bakınız*

Pediyatrik Popülasyon

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

Bu klinik çalışmalardan derlenmiş güvenlilik verilerine dayanarak, pediyatrik hastalarda çok yaygın olarak görüldüğü bildirilen advers reaksiyonlar kusma (%36,0), pireksi (%30,8), ishal (%28,4), mukozal inflamasyon (%23,2), kızarıklık (%22,8), karın ağrısı (%17,2), bulantı (%15,6), hipertansiyon (%14,0) ve öksürük'tür (%11,2). Pediyatrik hastalardaki advers reaksiyonların yapısı yetişkinlerde gözlemlenenlerle benzerdir, ancak oluşma sıklığı pediyatrik hastalarda daha fazladır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda destekleyici önlemler uygulanmalıdır. İlk saat içinde mide lavajı uygulanabilir. Uygun olduğu durumlarda aktif kömür verilebilir. İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik sınıflandırma: Sistemik kullanım için antimikotik, 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 azalması sonuçta antifungal etki ile sonuçlanır.

İtrakonazol için yüzeysel mikotik enfeksiyonlardan yalnızca *Candida* türleri için duyarlılık düzeyleri belirlenmiştir (CLSI M27-A2, duyarlılık düzeyleri EUCAST metoduyla gösterilememiştir). CLSI düzeyi değerleri şu şekildedir: duyarlı ≤ 0.125 ve dirençli ≥ 1 mcg/ml. Filamentoz funguslar için yorum yapılabilecek duyarlılık düzeyleri gösterilememiştir.

In vitro çalışmalar, itrakonazolün genellikle MIC₉₀ < 1 mcg/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 marneffeii* 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 birçok genetik mutasyon sonucu oluşur. Tanımlanan mekanizmalar arasında hedef enzim 14 α -demetilazın kodunu çözen ERG11'in aşırı ekspresyonu, hedefin afinitesini azaltan ERG11 nokta mutasyonları ve/veya hücre içine girişle 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 farmakokinetik özellikler:

İtrakonazolün farmakokinetik özellikleri tek ve çoklu dozlama sonrası sağlıklı gönüllüler, özel popülasyonlar ve hastalar üzerinde incelenmiştir.

Emilim:

İtrakonazol, oral solüsyon olarak alındıktan hemen sonra hızla emilir. Tek bir dozun ağızdan alınmasından yaklaşık 2.5 saat sonra, en yüksek plazma düzeyine ulaşılır. İtrakonazolün tok karna alındığındaki mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %55'tir ve oral solüsyon aç karına alındığında bu oran %30 kadar artmaktadır.

Dağılım:

Başlıca bağlandığı protein albumin olmak üzere plazmada, itrakonazolün büyük bir kısmı (% 99.8) proteinlere bağlıdır (hidroksi metaboliti için %99.6). Lipidlere de belirgin bir afinitesi vardır. Plazmadaki itrakonazolün yalnızca %0.2'si serbest halde bulunmaktadır. 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 %0.03'ünden daha az bir bölümü idrarla değişmeden itrakonazol olarak atılırken, değişmeden feçesle atılan oran %3-18'dir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

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

İlaç bu hasta popülasyonuna uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik Popülasyon

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

Karaciğer yetmezliği:

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. 12 siroz hastası ve 6 sağlıklı kontrol vakasında tek doz itrakonazol (100 mg kapsül) uygulaması sonrası; itrakonazolün en yüksek plazma konsantrasyonu (C_{max}), 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 oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İtrakonazolün bu hasta popülasyonunda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İtrakonazol üzerine klinik dışı veriler gen toksisitesi, primer karsinogenisite veya üreme bozukluğuna ilişkin işaretler göstermemiştir. Yüksek dozlarda adrenal korteks, karaciğer ve

mononükleer fagositer sistemde etkiler gözlemlenmiş, ancak bunların önerilen klinik kullanım açısından düşük öneme sahip olduğu görülmüştür. Sıçanlar ve farelere yüksek dozlarda verilen itrakonazolün maternal toksisite, embriyotoksisite ve teratojenisitede doza bağlı artışa neden olduğu bulunmuştur. Kronik itrakonazol uygulamasının ardından genç köpeklerde kemik mineral yoğunluğunda genel bir azalma ve sıçanlarda kemik plakasının aktivitesinde azalma, büyük kemiklerin zona compacta 'sında incelleme ve kemik kırılabilirliğinde artış gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil- β -siklodekstrin

Sorbitol

Propilen glikol

Hidroklorik asit

Kiraz aroması 1

Kiraz aroması 2

Karamel

Sodyum sakarin

Sodyum hidroksit

Saflaştırılmış su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının bulunmaması nedeni ile diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Ambalajı açıldıktan sonra 1 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C veya altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

150 ml renkli cam şişelerde. Çocuk kilitli polipropilen vidalı kapaklı ve düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) garanti halkalı olarak 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.

Çocuk kilitli ambalajı açmak için vidalı kapak bastırılır ve saatin ters yönünde çevrilerek açılır.

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

118/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ