

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPORANOX 10 mg / mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL oral çözelti 10 mg itrakonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	198 mg/mL
Propilen glikol	104 mg/mL
Hidroksipropil-β-siklodekstrin	400 mg/mL
Etanol	0,005 mg/mL

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPORANOX aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Oral ve/veya özofajiyal kandidozun tedavisi

Bir hafta süreyle günde iki defada veya alternatif olarak bir defada verilen 200 mg (2 ölçek). Birhaftalık 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/ mikrol altına düştüğünde görülür. Tedaviye nötrofil sayısı normalleşene (örn. >1000 hücre/ mikrol) kadar devam edilmiştir.

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

Gastrointestinal motilite bozukluğu olan hastalarda kullanım

Şiddetli mantar enfeksiyonu olan hastaları tedavi ederken veya anormal gastrointestinal motilitesine sahip hastalara mantar profilaksisi olarak uygularken, hastalar dikkatle izlenmeli ve uygun olduğu durumlarda mümkünse ilaç terapötik izlemesi düşünülmelidir.

Uygulama şekli

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

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

Tıbbi ürün kullanılmadan veya uygulanmadan önce alınacak önlemler

Tıbbi ürünün uygulama öncesindeki kullanımı hakkında talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda itrakonazole maruziyet azalabilir ve kapsül formülasyonunu alan kişilerde geniş bireyler arası değişiklik görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Bu hasta grubunda bu ilaç kullanılırken dikkatli olunmalıdır ve doz ayarlaması ya da klinik etkililik değerlendirmesine dayandırılarak alternatif antifungal tedaviye geçiş değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

SPORANOX'un çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Şu andaki mevcut veriler, Bölüm 4.4 ve 5.2'de açıklanmıştır ancak pozoloji hakkında tavsiyede bulunulamamaktadır. SPORANOX'un pediyatrik hastalarda kullanımı, sağlanabilecek yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- SPORANOX, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- SPORANOX, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalığı olanlar veya KKY hikayesi bulunanlar gibi ventriküler disfonksiyon bulguları olan hastalarda yaşamı tehdit eden ya da diğer ciddi enfeksiyonların tedavisi haricinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- SPORANOX, gebelikte hayatı tehdit edici olmayan endikasyonlar için kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- Bir dizi CYP3A4 substratının SPORANOX ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) Bunlar:

Analjezikler; Anestetikler		
Ergot alkaloidleri (örn. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergometrin)		
Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller; Antimikobakteriyeller; Sistemik kullanıma yönelik Antimikotikler		
İsavukonazol		
Antihelmintikler; Antiprotozoaller		
Halofantrin		
Sistemik kullanıma yönelik antihistaminler		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastik İlaçlar		
İrinotekan	Venetoklaks (venetoklaks başlanırken veya doz titrasyon fazında kronik lenfositik lösemisi olan hastalarda)	
Antitrombotik Ajanlar		
Dabigatran	Tikagrelor	
Sistemik kullanıma yönelik antiviraller		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan)		
Kardiyovasküler Sistem (Renin-Anjiyotensin Sistemine Etki Eden Ajanlar; Antihipertansifler; Beta Blokörler; Kalsiyum Kanal Blokörleri; Kardiyak Tedavi; Diüretikler)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidin
Bepidil	Finerenon	Ranolazin
Disopiramid	İvabradin	Sildenafil (pulmoner hipertansiyon)
Dofetilid	Lerkanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Gastrointestinal İlaçlar, Antidiyaretikler, Bağırsak Antienflamatuvar/Antienfektif Ajanlar dahil; Antiemetikler ve Bulantı Önleyiciler; Kabızlık İlaçları; Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklara		

yönelik ilaçlar		
Sisaprid	Domperidon	Naloksekol
İmmünosupresanlar		
Voklosporin		
Lipit Düzenleyici İlaçlar		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psiko-analeptikler; Psikoleptikler (örn. antipsikotikler, anksiyolitikler ve hipnotikler)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Ketiapin	Triazolam
Ürolojikler		
Avanafil	Darifenasin	Solifenasin (şiddetli böbrek yetmezliği veya orta dereceli ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda)
Dapoksetin	Fesoterodin (orta dereceli ve şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda).	Vardenafil (75 yaş üzeri hastalarda).
Muhtelif İlaçlar ve Diğer Maddeler		
Kolşisin (böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda).	Eliglustat (kuvvetli veya orta kuvvetli bir CYP2D6 inhibitörü alan, CYP2D6 zayıf metabolizörleri (ZM), CYP2D6 orta kuvvetli metabolizörleri (OM) veya kapsamlı metabolizörleri (KM) olan hastalarda).	

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gastrointestinal motilite bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Şiddetli mantar enfeksiyonu olan hastaları tedavi ederken veya anormal gastrointestinal motiliteye sahip hastalara mantar profilaksisi olarak uygularken, hastalar dikkatle izlenmeli ve uygun olduğu durumlarda, mümkünse terapötik ilaç düzey izlemi düşünülmelidir.

Çapraz aşırı duyarlılık:

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

Kardiyak etkiler:

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

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

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

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

Hepatik etkiler:

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

Pediyatrik popülasyon:

SPORANOX'un pediyatrik hastalarda kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan,

sağlanabilecek potansiyel yarar, potansiyel riskin üzerinde olmadıkça kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanım:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda oral itrakonazolün kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda itrakonazol maruziyeti daha düşük olabilir ve kapsül formülasyonu alan bu kişilerde geniş bir bireyler arası farklılık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hasta popülasyonunda ilaç kullanırken dikkatli olunmalıdır ve dozun ayarlanması ya da klinik etkililik değerlendirilerek alternatif bir antifungal tedaviye geçiş düşünülebilir.

Nötropenik hastalarda profilaksi:

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

Ağır n6tropenisi olan hastaların tedavisi:

SPORANOX şiddetli n6tropenisi olan oral ve/veya 6zofajiyal kandidozun tedavisindeki kullanımı incelenmemiştir. Farmakokinetik 6zellikleri nedeniyle (bkz. B6l6m 5.2) SPORANOX oral 6z6ltili, ani sistemik kandidoz riski altındaki hastaların tedavisinin başlangıcında 6nerilmez.

İşitme kaybı:

İtrakonazol tedavisi alan hastalarda ge6ici ya da kalıcı işitme kaybı bildirilmiştir. Bu raporların bir6oğunda birlikte kullanımın kontrendike olduğu kinidin de kullanılmıştır (bkz. B6l6m 4.3 ve 4.5). İşitme kaybı tedavi kesildiğinde genellikle d6zelir, ancak bazı hastalarda devam edebilir.

Kistik fibroz:

Kistik fibroz hastalarında, plazma itrakonazol seviyelerinde subterap6tik konsantrasyonlara yol a6an, değişkenlik g6zlemlenmiştir. Subterap6tik konsantrasyon riski, 16 yaşından k66uk kişilerde daha y6ksek olabilir. Eğer hasta SPORANOX oral 6z6ltiliye yanıt vermiyorsa, alternatif tedaviye ge6ilmesi d6ř6n6lmelidir.

N6ropati:

SPORANOX tedavisine atfedilebilecek bir n6ropati g6r6ld6đ6 takdirde, itrakonazol tedavisi sonlandırılmalıdır.

6apraz diren6:

Sistemik kandidozda, eğer *Candida* t6rlerinin flukonazole diren6li suşlarından kuşkulanılırsa, bu suşların itrakonazole duyarlı oldukları varsayılmaz; dolayısıyla itrakonazol tedavisine başlamadan 6nce bu suşların duyarlılıkları test edilmelidir.

Etkileşim potansiyeli:

İtrakonazol ile bazı belirli ila6ların beraber kullanılması, itrakonazol6n ve/veya beraberinde kullanılan ilacın etkililiğinde ya da g6venliliğinde değişikliklere neden olabilir. 6rneğin, CYP3A4 ind6kleyici ajanlarla itrakonazol kullanımı, d6ř6k terap6tik plazma konsantrasyonuna ve b6ylelikle tedavinin başarısız olmasına yol a6abilir. Buna ek olarak, itrakonazol6n bazı CYP3A4 substratları ile birlikte kullanılması bu ila6ların plazma konsantrasyonlarında artışa ve ciddi ve/veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden, QT uzaması ve torsade de pointes, potansiyel fatal aritmi dahil ventrik6ler

taşıaritmiler gibi advers olaylara yol açabilir. Bu ilacın yüksek plazma konsantrasyonlarında meydana gelebilecek ciddi ya da hayatı tehdit eden advers olaylar hakkında daha fazla bilgi için hekim, birlikte kullanılan ilacın kısa ürün bilgilerine başvurulmalıdır. İtrakonazol ile kombine kullanımı kontrendike olan, önerilmeyen ya da dikkatli kullanılması önerilen ilaçlar hakkında öneriler için lütfen Bölüm 4.3 ve 4.5'e bakınız.

Birbiri yerine kullanım:

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

İlacın içeriğinde bulunan bazı maddeler hakkında önemli uyarı

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

SPORANOX her 40 mL dozunda 198 mg/mL'ye eşdeğer 7920 mg sorbitol içerir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren birlikte uygulanan ürünlerin ve diyetle sorbitol (veya fruktoz) alımının aditif etkisi dikkate alınmalıdır. Oral kullanım için tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği, birlikte olarak uygulanan diğer oral kullanım tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Kalıtsal fruktoz intoleransı olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Sorbitol, gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif laksatif etkisine neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

SPORANOX her 40 mL dozunda 0,005 mg/mL'ye eşdeğer 0,2 mg alkol (etanol) içerir. Bu ilacın 40 mL'sindeki miktar, 1 mL bira veya 1 mL şarabın daha azına eşdeğerdir. Bu ilaçtaki az miktardaki alkolün fark edilebilir bir etkisi olmayacaktır.

SPORANOX her 40 mL dozunda 400 mg/mL'ye eşdeğer 16.000 mg siklodekstrin içerir. Siklodekstrinler ishal gibi sindirim sorunlarına neden olabilir. Siklodekstrinin 2 yaşından küçük çocuklarda etkilerine ilişkin yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle hasta için, SPORANOX ile risk/fayda konusunda vaka bazında bir değerlendirme yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

SPORANOX, propilen glikol içerir.

SPORANOX, alkol benzeri semptomlara yol açabilir.

SPORANOX her 40 mL dozunda 104 mg/mL'ye eşdeğer 4,2 g propilen glikol içerir ve anneye olası yararın fetüse olası zararından daha ağır bastığı, yaşamı tehdit eden durumlar dışında hamilelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). SPORANOX emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Etanol gibi herhangi bir alkol dehidrojenaz substratı ile birlikte uygulama, 5 yaşından küçük çocuklarda advers etkilere neden olabilir. Böbrek yetmezliği (akut tübüler nekroz), akut böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi propilen glikole atfedilen advers olaylar rapor edildiğinden, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda izlem gereklidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İtrakonazol başlıca CYP3A4 ile metabolize edilir. Bu metabolik yolağı paylaşan veya CYP3A4 aktivitesini değiştiren diğer maddeler itrakonazolün farmakokinetiğini etkileyebilir. İtrakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-glikoprotein inhibitörü ve Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) inhibitörüdür.

İtrakonazol, bu metabolik veya bu protein taşıyıcı yollarını paylaşan diğer maddelerin farmakokinetiğini değiştirebilir.

İtrakonazol plazma konsantrasyonunu etkileyebilen ilaçlara örnekler, aşağıdaki Tablo 1'de ilaç sınıfına göre sunulmaktadır. Plazma konsantrasyonları itrakonazolden etkilenebilen ilaçlara örnekler, aşağıdaki Tablo 2'de sunulmaktadır. Etkileşim sayısı nedeniyle, etkileşen ilaçların güvenliliği veya etkililiğindeki potansiyel değişiklikler dahil edilmemiştir. Aşağıdaki tablolarda yer alan etkileşimli ilaç örneklerinin listesi kapsamlı olmadığından, itrakonazol ile birlikte uygulanan her ilacın ürün bilgilerine, metabolizma yolu, etkileşim yolları, potansiyel riskler ve birlikte uygulamaya ilişkin alınacak spesifik eylemlerle ilgili bilgiler için başvurulmalıdır.

Bu tablolarda açıklanan etkileşimler, etkileşen ilacın konsantrasyon artışının boyutuna ve güvenlilik profiline göre itrakonazol ile kontrendike, önerilmez veya dikkatle kullanılmalıdır şeklinde sınıflara ayrılmıştır (daha fazla bilgi için ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Listeli ilaçların etkileşim potansiyeli itrakonazol ile yürütülen insan farmakokinetik çalışmaları ve/veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol) ile yürütülen insan farmakokinetik çalışmaları ve/veya *in vitro* veriler temelinde değerlendirilmiştir:

- ‘Kontrendike’: İlaç hiçbir koşul altında itrakonazol ile birlikte ve itrakonazol ile tedavinin bırakılmasından iki hafta sonrasına kadar birlikte uygulanmaz.
- ‘Önerilmez’: Faydalar potansiyel olarak artmış yan etkiler riskine ağır basmadığı sürece itrakonazol ile tedavi sırasında ve tedavinin bırakılmasından iki hafta sonrasına kadar ilacın kullanılması önerilmez. Birlikte uygulamadan kaçınılamazsa, etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri veya yan etkilerine ilişkin belirti veya semptomlar için klinik takip önerilir ve doz gerekli görülürse azaltılmalı veya kesilmelidir. Uygun olduğunda, birlikte uygulanan ilacın plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.
- ‘Dikkatle kullanılmalıdır’: İlaç, itrakonazol ile birlikte uygulandığında dikkatli takip önerilir. Birlikte uygulama sonrasında hastaların etkileşen ilacın artmış veya uzamış etkileri veya yan etkilerine ilişkin belirti veya semptomlar için yakından takip edilmesi önerilir ve doz gerekli görülürse azaltılmalı veya kesilmelidir. Uygun olduğunda, birlikte uygulanan ilacın plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Bu tablolarda listelenen etkileşimler, itrakonazolün önerilen dozlarıyla gerçekleştirilmiş çalışmalarda karakterize edilmiştir. Ancak etkileşim boyutu, uygulanan itrakonazol dozuna bağlı olabilir. Daha yüksek bir dozda veya daha kısa bir dozlama aralığında daha kuvvetli bir etkileşim meydana gelebilir. Diğer dozlama senaryolarıyla veya farklı ilaçlarla bulgulara varılırken dikkatli olunmalıdır.

Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazolün plazma konsantrasyonları, tedavinin dozuna ve süresine bağlı olarak 7-14 gün içinde neredeyse saptanamaz düzeylere iner. Hepatik sirozu olan hastalarda veya CYP3A4 inhibitörlerini kullanan gönüllülerde, plazma konsantrasyonlarındaki azalma daha kademeli olabilir. Bu durum özellikle metabolizması itrakonazolden etkilenen ilaçlarla tedavi başlatılırken önem kazanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 1: İtrakonazol plazma konsantrasyonunu etkileyebilen ilaçların, ilaç sınıfına göre örnekleri

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İtrakonazol seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4’e bakınız)
Sistemik lullanıma yönelik antibakteriyeller; Antimikobakteriyeller		
İzoniazid	Doğrudan araştırılmamış olsa da izoniazidin, itrakonazol konsantrasyonlarını azaltması	Önerilmez

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İtrakonazol seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
	muhtemeldir.	
Rifampisin oral yolla günde bir kez 600 mg	İtrakonazol EAA ↓	Önerilmez
Rifabutin oral yolla günde bir kez 300 mg	İtrakonazol C _{maks} ↓ %71, EAA ↓ %74	Önerilmez
Siprofloksasin oral yolla günde iki kez 500 mg	İtrakonazol C _{maks} ↑ %53, EAA ↑ %82	Dikkatle kullanılmalıdır
Eritromisin 1 g	İtrakonazol C _{maks} ↑ %44, EAA ↑ %36	Dikkatle kullanılmalıdır
Klaritromisin oral yolla günde iki kez 500 mg	İtrakonazol C _{maks} ↑ %90, EAA ↑ %92	Dikkatle kullanılmalıdır
Antiepileptikler		
Karbamazepin, Fenobarbital	Doğrudan araştırılmamış olsa da bu ilaçların, itrakonazol konsantrasyonlarını azaltması muhtemeldir.	Önerilmez
Fenitoin oral yolla günde bir kez 300 mg	İtrakonazol C _{maks} ↓ %83, EAA ↓ %93 Hidroksiittrakonazol C _{maks} ↓ %84, EAA ↓ %95	Önerilmez
Antineoplastik Ajanlar		
İdelalisib	Doğrudan araştırılmamış olsa da idelalisibin, itrakonazol konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Sistemik kullanıma yönelik antiviraller		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritona vir (Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan)	Doğrudan araştırılmamış olsa da bu ilaçların, itrakonazol konsantrasyonlarını artırması beklenir.	Kontrendike
Efavirenz 600 mg	İtrakonazol C _{maks} ↓ %37, EAA ↓ %39; Hidroksiittrakonazol C _{maks} ↓ %35, EAA ↓ %37	Önerilmez
Nevirapin oral yolla günde bir kez 200 mg	İtrakonazol C _{maks} ↓ %38, EAA ↓ %62	Önerilmez
Kobisistat, Darunavir (güçlendirilmiş), Elvitegravir (ritonavir ile güçlendirilmiş), Fosamprenavir (ritonavir ile güçlendirilmiş), Ritonavir, Sakinavir (ritonavir ile güçlendirilmiş)	Doğrudan araştırılmamış olsa da bu ilaçların, itrakonazol konsantrasyonlarını artırması beklenir.	Dikkatle kullanılmalıdır
İndinavir oral yolla günde üç	İtrakonazol konsantrasyonu ↑	Dikkatle

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İtrakonazol seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
kez 800 mg		kullanılmalıdır
Kalsiyum Kanal Blokörleri		
Diltiazem	Doğrudan araştırılmamış olsa da diltiazemin, itrakonazol konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Asit salınımı ile ilişkili hastalıklara yönelik ilaçlar		
Antasitler (alüminyum, kalsiyum, magnezyum veya sodyum bikarbonat), H ₂ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), Proton pompası inhibitörleri (örn. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	İtrakonazol C _{maks} ↓, EAA ↓	Dikkatle kullanılmalıdır
Solunum sistemi: diğer solunum sistemi ürünleri		
Lumakaftor/İvakaftor oral yolla günde iki kez 200/250 mg	İtrakonazol konsantrasyonu ↓	Önerilmez
Muhtelif		
Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	Doğrudan araştırılmamış olsa da sarı kantaronun, itrakonazol konsantrasyonlarını azaltması muhtemeldir.	Önerilmez

Tablo 2: Plazma konsantrasyonu, itrakonazolden etkilenebilen ilaçların, ilaç sınıfına göre örnekleri

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Analjezikler; Anestetikler		
Ergot alkaloidleri (örn. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergometrin)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Eletriptan, Fentanil	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Alfentanil, Buprenorfin (IV ve dil altı), Kannabinoidler, Metadon, Sufentanil	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Oksikodon oral yolla 10 mg,	Oksikodon oral yolla: C _{maks} ↑ %45, EAA ↑ 2,4 katı	Dikkatle kullanılmalıdır
Oksikodon IV 0,1 mg/kg	Oksikodon IV: EAA ↑ %51	Dikkatle kullanılmalıdır
Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller; Antimikobakteriyeller; Sistemik kullanıma yönelik antimikotikler		
İsavukonazol	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, isavukonazol konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Bedakilin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bedakilin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Rifabutin oral yolla günde bir kez 300 mg	Rifabutin konsantrasyonu ↑ (boyutu bilinmemektedir)	Önerilmez
Klaritromisin oral yolla günde iki kez 500 mg	Klaritromisin konsantrasyonu ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Delamanid	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, delamanid konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Antiepileptikler		
Karbamazepin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, karbamazepin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Antienflamatuvar ve Antiromatizmal Ürünler		
Meloksikam 15 mg	Meloksikam C _{maks} ↓ %64, EAA ↓ %37	Dikkatle kullanılmalıdır
Antihelmintikler; Antiprotozoaller		
Halofantrin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, halofantrin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Artemeter-lumefantrin, Prazikantel	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Kinin 300 mg	Kinin C _{maks} ↔, EAA ↑ %96	Dikkatle kullanılmalıdır
Sistemik kullanıma yönelik antihistaminler		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Ebastin 20 mg	Ebastin C _{maks} ↑ % 2,5 katı, EAA ↑ 6,2 katı Karebastin C _{maks} , EAA ↑ 3,1 katı	Önerilmez
Bilastin, Rupatadin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Antineoplastik ajanlar		
İrinotekan	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, irinotekan ve aktif metabolitinin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Venetoklaks	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, venetoklaks konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Venetoklaks başlanırken veya doz titrasyon fazında kronik lenfositik lösemisi olan hastalarda kontrendikedir. Aksi takdirde, riskler faydalara ağır basmadığı sürece önerilmez. Venetoklaks prospektüsüne bakınız.
Aksitinib, Bosutinib, Kabazitaksel, Kabozantinib, Seritinib, Krizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Dasetaksel, Everolimus, Glasdegib, İbrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabektedin, Trastuzumab emtansin, Vinka alkaloidleri (örn. vinflunin, vinorelbin)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, kabazitaksel ve regorafenib dışında bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir. Kabazitaksel maruziyetinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmasa da sonuçlarda yüksek bir değişkenlik gözlemlenmiştir. Regorafenib EAA değerinin azalması beklenir (aktif bölüm tahminine göre)	Önerilmez
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib C _{maks} ↑ 3,2 kat, EAA ↑ 6,7 kat	Önerilmez

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Entrektinib	Entrektinib C _{maks} ↑ %73, EAA ↑ 6,0 kat	Önerilmez
Olaparib 100 mg	Olaparib C _{maks} ↑ %40, EAA ↑ 2,7 kat	Önerilmez
Talazoparib	Talazoparib C _{maks} ↑ %40, EAA ↑ %56	Önerilmez
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuksimab vedotin, Erlotinib, İdelalisib, İmatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruksolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Busulfan 1 mg/kg Q6h	Busulfan C _{maks} ↑, EAA ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C _{maks} ↑, EAA ↑ %78	Dikkatle kullanılmalıdır
Pemigatinib	Pemigatinib C _{maks} ↑ %17, EAA ↑ %91	Dikkatle kullanılmalıdır
Antitrombotik ajanlar		
Dabigatran, Tikagrelor	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Apiksaban, Edoksaban, Rivaroksaban, Vorapaksar	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Silostazol, Kumarinler (örn. varfarin)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Sistemik kullanıma yönelik antiviraller		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Dasabuvir ile birlikte veya olmadan)	İtrakonazol, paritaprevir konsantrasyonlarını artırabilir.	Kontrendike
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofovir alafenamid fumarat (TAF), Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Kobisistat, Elvitegravir (ritonavir ile güçlendirilmiş), Glesaprevir/Pibrentasvir, Maravirok, Ritonavir, Sakinavir	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
İndinavir oral yolla günde üç kez 800 mg	İndinavir C _{maks} ↔, EAA ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Kardiyovasküler Sistem (Renin-Anjiyotensin Sistemine Etki Eden Ajanlar; Antihipertansifler; Beta Blokörler; Kalsiyum Kanal Blokörleri; Kardiyak Tedavi; Diüretikler)		
Bepidil, Disopiramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, İvabradin, Lerkanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmoner hipertansiyon)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C _{maks} ↑ 5,8 kat, EAA ↑ 6,5 kat	Kontrendike
Kinidin 100 mg	Kinidin C _{maks} ↑ %59, EAA ↑ 2,4 kat	Kontrendike
Felodipin 5 mg	Felodipin C _{maks} ↑ 7,8 kat, EAA ↑ 6,3 kat	Önerilmez
Riosiguat Tadalafil (pulmoner hipertansiyon)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Bosentan, Diltiazem, Guanfasin, Diğer Dihidropiridinler (örn. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), Verapamil	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Digoksin 0,5 mg	Digoksin C _{maks} ↑ %34, EAA ↑ %68	Dikkatle kullanılmalıdır
Nadolol 30 mg	Nadolol C _{maks} ↑ 4,7 kat, EAA ↑ 2,2 kat	Dikkatle kullanılmalıdır
Sistemik kullanıma yönelik kortikosteroidler; Obstrüktif Akciğer Hastalıklarına yönelik İlaçlar		
Siklesonid, Salmeterol	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, salmeterolün ve siklesonidin aktif metabolitinin konsantrasyonlarını artırması	Önerilmez

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
	muhtemeldir.	
Budesonid INH 1 mg SD	Budesonid INH C _{maks} ↑ %65, EAA ↑ 4,2 kat; Budesonid (diğer formülasyonlar) konsantrasyonu ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Deksametazon IV 5 mg Deksametazon oral yolla 4,5 mg	Deksametazon IV: C _{maks} ↔, EAA ↑ 3,3 kat Deksametazon PO: C _{maks} ↑ %69, EAA ↑ 3,7 kat	Dikkatle kullanılmalıdır
Flutikazon INH günde iki kez 1 mg	Flutikazon INH konsantrasyonu ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Metilprednizolon 16 mg	Metilprednizolon PO C _{maks} ↑ %92, EAA ↑ 3,9 kat Metilprednizolon IV EAA ↑ 2,6 kat	Dikkatle kullanılmalıdır
Nazal flutikazon	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, nazal olarak uygulanan flutikazonun konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Diyanette Kullanılan İlaçlar		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C _{maks} ↑ %47, EAA ↑ %41	Dikkatle kullanılmalıdır
Saksagliptin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, saksagliptin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Gastrointestinal İlaçlar, Antidiyareikler, Bağırsak Antienflamatuvar/Antienfektif Ajanlar dahil; Antiemetikler ve Bulantı Önleyiciler; Kabızlık İlaçları; Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklara yönelik ilaçlar		
Sisaprid, Naloksekol	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Domperidon 20 mg	Domperidon C _{maks} ↑ 2,7 kat, EAA ↑ 3,2 kat	Kontrendike
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
İmmünosupresanlar		

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Voklosporin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün voklosporin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Sirolimus (rapamisin)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, sirolimus konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Siklosporin, Takrolimus	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Takrolimus IV günde bir kez 0,03 mg/kg	Takrolimus IV konsantrasyonu ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Lipit Düzenleyici İlaçlar		
Lomitapid	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, lomitapid konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Lovastatin 40 mg,	Lovastatin C _{maks} ↑ 14,5->20 kat, EAA ↑ >14,8 - >20 kat Lovastatin asit C _{maks} ↑ 11,5-13 kat, EAA ↑ 15,4-20 kat	Kontrendike
Simvastatin 40 mg	Simvastatin asit C _{maks} ↑ 17 kat, EAA ↑ 19 kat	Kontrendike
Atorvastatin	Atorvastatin asit: C _{maks} ↔ ila ↑2,5 kat, EAA ↑ %40 ila 3 kat	Önerilmez
Psiko-analeptikler; Psikoleptikler (örn. antipsikotikler, anksiyolitikler ve hipnotikler)		
Lurasidon, Pimozid, Ketiapin, Sertindol	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) C _{maks} ↑ 2,5 ila 3,4 kat, EAA ↑ 6,6 ila 10,8 kat	Kontrendike
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C _{maks} ↑, EAA ↑	Kontrendike
Alprazolam 0,8 mg	Aprazolam C _{maks} , EAA ↑ 2,8 kat	Dikkatle kullanılmalıdır
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C _{maks} ↑ %19, EAA ↑ %48	Dikkatle kullanılmalıdır
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C _{maks} ↔, EAA ↑ 2,6 kat	Dikkatle kullanılmalıdır
Buspiron 10 mg	Buspiron C _{maks} ↑ 13,4 kat, EAA ↑ 19,2 kat	Dikkatle kullanılmalıdır

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
Midazolam (iv) 7,5 mg	Midazolam (iv) 7,5 mg: konsantrasyon ↑; Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, oromukozal uygulama sonrasında midazolam konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Risperidon 2-8 mg/gün	Risperidon ve aktif metabolit konsantrasyonu ↑	Dikkatle kullanılmalıdır
Zopiklon 7,5 mg	Zopiklon C _{maks} ↑ %30, EAA ↑ %70	Dikkatle kullanılmalıdır
Kariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboksetin, Venlafaksin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Solunum Sistemi: Diğer Solunum Sistemi Ürünleri		
Lumakaftor/İvakaftor oral yolla günde iki kez 200/250 mg	İvakaftor C _{maks} ↑ 3,6 kat, EAA ↑ 4,3 kat Lumakaftor C _{maks} ↔, EAA ↔	Önerilmez
İvakaftor	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, ivakaftor konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Cinsiyet Hormonları ve Üreme Sistemik Düzenleyicileri; Diğer Jinekolojik İlaçlar		
Kabergolin, Dienogest, Ulipristal	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Ürolojik İlaçlar		
Avanafil, Dapoksetin, Darifenasin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Kontrendike
Fesoterodin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, 5-hidroksimetil tolterodin aktif metabolitlerinin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Orta dereceli veya şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği Kontrendike Hafif dereceli böbrek veya karaciğer yetmezliği: Eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır Normal böbrek veya karaciğer yetmezliği:

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
		Maksimum 4 mg fesoterodin ile dikkatle kullanılmalıdır.
Solifenasin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, solifenasin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Şiddetli böbrek yetmezliği: Kontrendike Orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği: Kontrendike Diğer tüm hastalarda maksimum 5 mg solifenasin ile dikkatle kullanılmalıdır.
Vardenafil	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, vardenafil konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	75 yaş üzeri hastalarda kontrendikedir; başka hastalarda önerilmez.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektil disfonksiyon ve iyi huylu prostatik hiperplazi), Tamsulosin, Tolterodin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Önerilmez
Dutasterid, İmidafenasin, Sildenafil (erektil disfonksiyon)	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Oksibutinin 5 mg	Oksibutinin C _{maks} ↑ 2 kat, EAA ↑ 2 kat N-desetiloksibutinin C _{maks} ↔, EAA ↔ Transdermal uygulama sonrasında: Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, transdermal uygulama sonrasında oksibutinin konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır
Muhtelif İlaçlar ve Diğer Maddeler		
Kolşisin	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, kolşisin konsantrasyonlarını artırması	Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Başka

Sınıf içindeki tıbbi ürün örnekleri (aksi belirtilmedikçe oral yolla tek doz)	İlaç seviyeleri üzerinde beklenen/potansiyel etki (↑ = artış; ↔ = değişiklik yok; ↓ = azalma)	Klinik yorum (ek bilgiler içi yukarı ve ayrıca Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız)
	muhtemeldir	hastalarda önerilmez.
Eliglustat	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, eliglustat konsantrasyonlarını artırması beklenir.	CYP2D6 zayıf metabolizörlerinde (ZM) kontrendikedir. Kuvvetli veya orta kuvvetli bir CYP2D6 inhibitörü alan, CYP2D6 orta kuvvetli metabolizörleri (OM) veya kapsamlı metabolizörler (EM) olanlarda kontrendikedir. CYP2D6 OM ve EM'lerde dikkatle kullanılmalıdır. Hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan CYP2D6 EM'lerde 84 mg/günlük bir eliglustat dozu düşünülmelidir
Sinakalset	Doğrudan araştırılmamış olsa da itrakonazolün, sinakalset konsantrasyonlarını artırması muhtemeldir.	Dikkatle kullanılmalıdır

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. Bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

SPORANOX'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / fertilité

İtraconazol tedavisinin üreme yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için Bölüm 5.3'e bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

SPORANOX tedavisi ile klinik çalışmalardan ve/veya spontan bildirimden en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) baş dönmesi, baş ağrısı, disgezi, dispne, öksürük, karın ağrısı, diyare,

kusma, bulantı, dispepsi, döküntü ve ateştir. En ciddi ADR'ler ciddi alerjik reaksiyonlar, kalp yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği/pulmoner ödem, pankreatit, ciddi hepatotoksisite (bazı ölümcül akut karaciğer yetmezliği vakaları dahil) ve ciddi deri reaksiyonlarıdır. Sıklıklar ve gözlenen diğer ADR'ler için Advers reaksiyonların tablo halinde listesi alt bölümünü inceleyiniz. Diğer ciddi etkilere ilişkin ilave bilgiler için bkz. Bölüm 4.4 (Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

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

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

Advers İlaç Reaksiyonları	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Lökopeni, Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık*
Bilinmiyor	Serum hastalığı, Anjiyonörotik ödem, Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipokalemi
Bilinmiyor	Hipertrigliseridemi
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Disguzi
Yaygın olmayan	Periferik nöropati*, Parestezi, Hipoestezi
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan	Görme bozuklukları (diplopi ve bulanık görme dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Kulak çınlaması
Bilinmiyor	Geçici veya kalıcı işitme kaybı*
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan	Kalp yetmezliği
Bilinmiyor	Konjestif kalp yetmezliği*

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

* bkz. Bölüm 4.4

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aşağıda ITRASPOR Kapsül ve SPORANOX IV klinik çalışmalarında bildirilmiş itrakonazol ile ilişkili ilave ADR'lerin listesi, enjeksiyon uygulama yoluna özgü “Enjeksiyon bölgesi enflamasyonu” ADR terimi hariç tutularak sunulmaktadır.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Hiperglisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar: Zihin bulanıklığı durumu

Sinir sistemi hastalıkları: Somnolans, titreme

Kardiyak hastalıklar: Sol ventriküler yetmezlik, taşikardi

Vasküler hastalıklar: Hipertansiyon, hipotansiyon

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

Gastrointestinal hastalıklar: Gastrointestinal bozukluk, mide gazı

Hepatobiliyer hastalıklar: Hepatit, sarılık, anormal hepatik fonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Eritematöz döküntü, hiperhidroz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Böbrek yetmezliği, pollakiüri, üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Erektile disfonksiyon

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

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

Tedavi

Doz aşımı durumunda destekleyici önlemler uygulanmalıdır. İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antimikotik, triazol ve tetrazol türevi

ATC kodu: J02AC02

Etki mekanizması

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

FK/FD ilişkisi

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

Direnç mekanizmaları

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

- 14-alfa-demetilazı (hedef enzim) kodlayan ERG11'in aşırı ekspresyonu
- ERG11'de nokta mutasyonları ve buna bağlı olarak 14-alfa-demetilazın itrakonazole afinitesinde azalma
- İlaç taşıyıcı molekülün aşırı ekspresyonu sonucunda itrakonazolün mantar hücrelerinden dışarı atılmasında artış (yani itrakonazolün hedef bölgesinden uzaklaştırılması)
- Çapraz direnç. Azol ilaç sınıfı üyeleri arasında çapraz direnç *Candida* türlerinde gözlenmiştir

ancak bu sınıfın bir üyesine karşı direnç diğer azollere karşı her zaman dirence yol açmayabilir.

Eşik değerler

İtrakonazole yönelik eşik değerler, antifungal ilaçlara yönelik Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) Eşik Değerlerinin 04-02-2020'den itibaren geçerli olan versiyon 10.0'da belirlenmiştir.

Candida ve Aspergillus türleri	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) eşik değeri (mg/L)	
	≤ S (Duyarlı)	> R (Dirençli)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

*Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans*'a yönelik klinik eşik değerlerini ve *Candida*'ya yönelik türle ilişkisi olmayan eşik değerlerini belirlemek için yeterli kanıt mevcut değildir.

Aspergillus niger^{4,5}'e yönelik klinik eşik değerlerini ve *Aspergillus spp.*⁵'ye yönelik türle ilişkisi olmayan eşik değerlerini belirlemek için yeterli kanıt mevcut değildir.

¹ Fungal enfeksiyon için tedavi edilen hastalarda azol dip konsantrasyonlarının takibi önerilir.

² Teknik belirsizlik alanı (TBA) 2'dir. Aşağıdaki yorumla R olarak rapor edilir: "Bazı klinik durumlarda (invaziv olmayan enfeksiyon formları) itrakonazol, yeterli maruziyet sağlandığı takdirde kullanılabilir".

³ Bu türlere yönelik epidemiyolojik sınır değerleri (ECOFF'ler) *C. albicans*'a yönelik değerlerden genelde yüksektir.

⁴ Bu türlere yönelik epidemiyolojik sınır değerleri (ECOFF'ler) *A. fumigatus*'a yönelik değerlerden genelde bir iki katlık seyreltme daha yüksektir.

⁵ *A. niger* ve *A. versicolor* izolatlarına yönelik MİK değerleri, *A. fumigatus*'a yönelik değerlerden genelde yüksektir. Bunun daha zayıf klinik yanıt şeklinde yansıyor yansımayacağı bilinmemektedir.

İtrakonazole yönelik yorumsal eşik değerleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) metotları, M60 Performans Standartları Mayaların Antifungal Duyarlılık Testleri, 2. versiyon, 2020 kullanılarak *Candida* türleri ve ipliksi mantarlar için belirlenmemiştir.

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

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

Sıklıkla duyarlı türler
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i>
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp</i>
<i>Malassezia</i> (önceki adı <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (önceden <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Edinilmiş direncin sorun oluşturabileceği türler
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Doğal olarak dirençli organizmalar
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>

<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

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

² İtrakonazole dirençli *Aspergillus fumigatus* suşları bildirilmiştir.

³ Doğal orta düzeyde duyarlılık.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

İtrakonazol

Genel özellikler

Oral çözelti uygulandıktan sonra 2,5 saat içerisinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Doğrusal olmayan farmakokinetiğin sonucu olarak itrakonazol çoklu dozajdan sonra plazmada birikir. Kararlı durum konsantrasyonlarına genellikle yaklaşık 15 gün içerisinde ulaşılır ve C_{maks} ve EAA değerleri tek bir dozdan sonra gözlenen değerlerden 4-7 kat daha yüksektir. Yaklaşık 2 mikrogram/mL'lik kararlı durum C_{maks} değerlerine günde bir kez 200 mg oral yolla uygulandıktan sonra ulaşılır. İtrakonazolün terminal yarı-ömrü tekli dozdan sonra genellikle 16-28 saat arasında değişir ve tekrarlı dozajdan sonra 34-42 saate yükselir. Tedavi durdurulduktan sonra, itrakonazolün plazma konsantrasyonları, tedavinin dozuna ve süresine bağlı olarak 7-14 gün içinde neredeyse saptanamaz düzeylere iner. İntravenöz uygulama sonrası itrakonazolün ortalama toplam plazma klirensi 278 mL/dakikadır. Karaciğer metabolizmasının saturasyona ulaşması nedeniyle, yüksek dozlarda itrakonazol klirensi azalır.

Emilim:

İtrakonazol, oral çözelti olarak alındıktan hemen sonra hızla emilir. Aç karına tek bir dozun ağızdan alınmasından yaklaşık 2,5 saat sonra, en yüksek plazma düzeyine ulaşılır. Tok karna

alındığında itrakonazolün mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 55'tir ve oral çözelti aç karına alındığında bu oran % 30 artmaktadır. Aynı dozda ilaç verildiğinde oral çözelti ile itrakonazol maruz kalımı kapsül formülasyonuna göre daha fazladır (bkz. Bölüm 4.4).

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Bir oral çözelti dozundan sonraki bir hafta içinde itrakonazol yaklaşık % 35'i idrarla, % 54'ü feçesle esas olarak inaktif metabolitleri şeklinde atılır. İtrakonazol ve aktif metaboliti hidroksi-itrakonazolün böbrekler yoluyla atılan miktarı uygulanan intravenöz dozun %1'inden azını oluşturur. Oral yoldan alınan radyoizotopla işaretlenmiş bir dozun % 3-18 arasında değişen oranı feçesle değişmeden atılır. Keratinize dokulardan itrakonazolün yeniden dağılımı ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, bu dokulardan itrakonazolün eliminasyonu epidermisin rejenerasyonu ile bağlantılıdır. Plazmanın tersine, derideki konsantrasyon 4 haftalık tedavi kesildikten sonra 2-4 hafta daha devam eder ve itrakonazolün tedaviye başladıktan sonra 1 hafta gibi kısa bir sürede saptanabildiği tırnak keratininde 3 aylık tedavi dönemi sona erdikten sonra en az 6 ay daha devam eder.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik Popülasyon:

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

Karaciğer yetmezliği:

İtrakonazol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. 12 siroz hastası ve 6 sağlıklı bireye tek doz itrakonazol (100 mg kapsül) uygulanan bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere göre itrakonazolün ortalama C_{maks} , değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (% 47) ve eliminasyon yarı ömründe iki kat artış kaydedilmiştir (sırasıyla 37 ± 17 saat ve 16 ± 5 saat). Bununla birlikte, eğri altında kalan alan (EAA) temelinde itrakonazole toplam maruz kalım sirozlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde benzer bulunmuştur. Siroz hastalarında uzun süreli itrakonazol kullanımına ait veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:

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

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

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

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İtrakonazol

İtrakonazol, sıçanlarda 13 mg/kg/güne kadar (eriller) ve 52 mg/kg/güne kadar (dişiler) veya farelerde 80 mg/kg/güne kadar (mg/m²/gün bazında MRHD'nin 1 katı) birincil kanserojen değildir.

İtrakonazolün klinik dışı verileri gen toksisitesi, primer karsinojenite veya fertilitede bozulmaya dair hiçbir işaret ortaya koymamıştır. Farelerde 40 ve 80 mg/kg/güne kadarki yüksek dozlarda (mg/m²/gün bazında maksimum önerilen insan dozunun 1 ve 2 katı) adrenal korteks, karaciğer ve mononükleer fagosit sisteminde etkiler gözlemlenmiş, ancak bunların önerilen klinik kullanım açısından düşük öneme sahip olduğu görülmüştür. Kronik itrakonazol uygulamasının ardından genç köpeklerde kemik mineral yoğunluğunda genel bir azalma (20 mg/kg/gün'e kadar toksisite gözlemlenmemiştir (mg/m²/gün bazında maksimum önerilen insan dozunun 2 katı)) ve sıçanlarda kemik plağının aktivitesinde azalma, büyük kemiklerin kompakt bölgesinde (zona compacta) incelleme ve kemik kırılabilirliğinde artış gözlemlenmiştir.

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

Klinik dışı veriler, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişme toksisitesini içeren klasik çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Sıçanlarda yürütülen bir karsinojenite çalışmasında hidroksipropil-β-siklodekstrin kalın bağırsak adenokarsinomlarına (5.000 mg/kg/günlük dozda ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ bazında 16 g'lık MRHD'nin 3 katı)) ve ekzokrin pankreas adenokarsinomlarına (test edilen tüm doz seviyelerinde 500, 2.000 ve 5.000 mg/kg/gün ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ bazında 16 g'lık MRHD'nin sırasıyla 0,3-, 1,2- ve 3 katı)) yol açmıştır. Bu bulgular benzer bir fare karsinojenite çalışmasında gözlenmemiştir. Kalın bağırsak adenokarsinomlarının klinik önemi azdır ve ekzokrin pankreas adenokarsinomlarının indüksiyon mekanizması insanlar için geçerli kabul edilmemektedir.

Üreme toksikolojisi

Itrakonazolün, sıçanlarda 40 mg/kg/günden itibaren ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{güne}$ dayalı MRHD'nin 1 katı) ve farelerde 80 mg/kg/günden itibaren ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ bazında MRHD'nin 1 katı) anne toksisitesi, embriyotoksisitesi ve teratojenitede doza bağlı bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Sıçanlarda teratojenite majör iskelet kusurlarından meydana gelmiştir; farelerde, ensefaloseller ve makroglossiden meydana gelmiştir. Tavşanlarda 80 mg/kg/gün doza kadar ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ bazında bazında maksimum önerilen insan dozunun 4 katı) teratojenik etkiler bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil-β-siklodekstrin

Sorbitol E420

Propilen glikol E1520

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Kiraz aroması 1 (1,2-propilen glikol E 1520 ve asetik asit E260 içerir)

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

Karamel

Sodyum sakarin

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının bulunmaması nedeni ile diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Ambalajı açıldıktan sonra 1 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C veya altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 14.08.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ