

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUNİT 100 mg mikropellet kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir kapsül 100 mg itrakonazol içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Azorubin 0,0784 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet Kapsül

Pembe opak / Kahverengi No=0 sert jelatin kapsüller

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

FUNİT aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

- Jinekolojik endikasyonlar:
  - Vulvovajinal kandidoz
- Dermatolojik / mukozal / oftalmolojik endikasyonlar:
  - Dermatomikozlar
  - Pitriyazis versikolor
  - Oral kandidoz
  - Fungal keratit
- Dermatofit ve/veya mayaların neden oldukları onikomikozlar
- Sistemik mikozlar:
  - Sistemik aspergilloz ve kandidoz
  - Kriptokokoz (kriptokoksik menenjit dahil): Kriptokokozu olan immün yetmezlikli hastalarda ve santral sinir sistemi kriptokokozu olan hastaların tümünde, FUNİT sadece ilk seçenek tedavisi uygun bulunmadığında ya da etkisiz olduğu gösterildiğinde endikedir.
  - Histoplazmoz
  - Blastomikoz
  - Sporotrikoz

- Parakoksidioidomikoz
- Diğer ender görülen sistemik ya da tropikal mikozlar

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

| <b>Jinekolojik endikasyon</b> |                                                  |                        |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
| Endikasyon                    | Doz                                              | Tedavi süresi          |
| Vulvovajinal kandidoz         | Günde 2 kez 200 mg<br>veya<br>Günde 1 kez 200 mg | 1 gün<br>veya<br>3 gün |

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

| <b>Dermatofit ve / veya mayaların neden oldukları onikomikoz</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Onikomikoz<br><b>Kür tedavisi</b>                                | Doz ve Tedavi Süresi<br>Kür tedavisi (aşağıdaki tabloya bakınız):<br>Kür tedavisi bir hafta süreyle günde iki kez, iki mikropellet kapsül FUNİT (günde iki kez 200 mg) ile yapılır. El tırnak enfeksiyonları için iki, ayak tırnak enfeksiyonları için üç kür tedavisi önerilir. Kür tedavilerine, daima 3 haftalık ilaç kullanılmayan dönemlerle ara verilmelidir. Klinik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonra, tırnak tekrar uzadıkça görülür. |

| Onikomikozun yeri                   | Hafta 1 | Hafta 2                      | Hafta 3 | Hafta 4 | Hafta 5            | Hafta 6                      | Hafta 7 | Hafta 8       | Hafta 9 |
|-------------------------------------|---------|------------------------------|---------|---------|--------------------|------------------------------|---------|---------------|---------|
| Ayak ya da el ve ayak onikomikozu   | Kür 1   | FUNİT kullanılmayan haftalar |         |         | Kür 2              | FUNİT kullanılmayan haftalar |         |               | Kür 3   |
| Sadece el onikomikozu               | Kür1    | FUNİT kullanılmayan haftalar |         |         | Kür 2              |                              |         |               |         |
| Onikomikoz<br><b>Sürekli tedavi</b> |         |                              |         |         | Doz                |                              |         | Tedavi süresi |         |
| Ayak ya da el ve ayak onikomikozu   |         |                              |         |         | Günde 1 kez 200 mg |                              |         | 3 ay          |         |

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

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

|                                                                  |                        |      |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                        |      | AIDS'li parakoksidioido-mikoz hastalarındaki etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır. |
| Kromomikoz                                                       | Günde 1 kez 100-200 mg | 6 ay |                                                                                       |
| <sup>1</sup> Tedavinin süresi klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır. |                        |      |                                                                                       |

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

#### Pediyatrik popülasyon:

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

#### Geriatrik popülasyon:

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

FUNİT, itrakonazol ya da bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

Aşağıdaki ilaçların FUNİT 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 FUNİT ile birlikte kullanılması kontrendikedir. FUNİT ile birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına ve bunun sonucu olarak QT uzamasına ve nadiren *Torsades de pointes*'e neden olabilir.
- Lovastatin, simvastatin ve atorvastatin gibi CYP3A4 ile metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri,
- Triazolam ve oral midazolam,
- Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergot alkaloidleri.
- Eletriptan

— Nisoldipin

Disopiramid ya da halofantrin alan hastalarda, hayatı tehdit edici olmayan endikasyonlarda uygulanmamalıdır.

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

FUNİT, konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalığı olanlarda veya KKY hikayesi bulunanlarda olduğu gibi ventriküler disfonksiyonlu hastalarda hayatı tehdit edici ya da diğer ciddi enfeksiyonlar haricinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

FUNİT, gebelikte kullanılmamalıdır (hayatı tehdit edici durumlar hariç) (bkz. Bölüm 4.6).

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

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Kardiyak etkiler:**

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

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

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

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

##### **Etkileşim potansiyeli**

FUNİT'in klinik açıdan önemli ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm4.5).

#### **Mide asidinin azalması**

Mide asidi azaldığında FUNİT kapsülden itrakonazolün Emilimi de azalır. Mide asidini azaltan ilaçlar (örneğin, alüminyum hidroksit), FUNİT'in alınmasından en az 2 saat sonra kullanılmalıdır. AIDS hastaları gibi, bazı aklorhidrik hastaların ve asid salgılanmasını azaltan ilaç (örneğin, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri) kullananların FUNİT kapsülü kolalı bir içecek ile almaları önerilir.

#### **Çocuklarda kullanım**

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

#### **Karaciğer etkileri**

FUNİT kullanımı sırasında çok seyrek olarak ciddi hepatotoksisite -fatal akut karaciğer yetmezliği dahil görülmüştür. Bu hastaların çoğu daha önceden mevcut karaciğer hastalığı olan, sistemik endikasyonlar için tedavi alan, belirgin başka bir medikal hastalığı olan ve/veya hepatotoksik ilaç alan kişilerdir. Bazı hastalarda karaciğer hastalığı ile ilgili belirgin bir risk bulunmamaktadır. Bu vakaların bazıları tedavinin birinci ayında, bunların da bir kısmı birinci haftada gözlenmiştir. FUNİT alan hastalarda karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Hastalar, iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı veya idrar renginde koyulaşma gibi hepatiti düşündürebilecek işaret ve belirtilerin olması durumunda hekimlerine durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda tedavi derhal durdurulmalı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Karaciğer enzim düzeyi yükselen veya aktif karaciğer hastalığı olan ya da diğer ilaçlarla karaciğer toksisitesi olmuş hastalarda, beklenen yarar karaciğer hasarı riskinden yüksek olmadıkça tedaviye başlanmamalıdır. Bu tip vakalarda karaciğer enzim düzeyinin takip edilmesi gereklidir.

#### **Karaciğer yetmezliği**

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

#### **Böbrek yetmezliği**

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

#### **Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalar**

Bağışıklık sistemi bozulmuş bazı hastalarda (örn. Nötropenik, AIDS ya da organ nakli hastaları) FUNİT kapsülün oral biyoyararlanımı azalabilir.

#### **Hayatı tehdit edici sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalar**

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

#### **AIDS hastaları**

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

### **Çapraz aşırı duyarlılık**

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

### **Nöropati**

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

### **İşitme kaybı**

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

### **Karbonhidrat metabolizması bozuklukları**

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

### **Çapraz-rezistans**

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

FUNİT azorubin içerdiğinden, alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

### **1. İtrakonazolün emilimini etkileyen ilaçlar**

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

### **2. İtrakonazol biyotransformasyonunu etkileyen ilaçlar**

İtrakonazol esas olarak CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Rifampisin, rifabutin ve fenitoin gibi güçlü CYP3A4 enzim indükleyicileri ile etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, etkinliklerini de büyük ölçüde azaltabilecek boyutta itrakonazol ve hidroksi itrakonazolün biyoyararlanımı azaldığından, itrakonazolün bu güçlü enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmez. Karbamazepin, Hypericum perforatum (St John's Wort), fenobarbital ve izoniazid gibi diğer enzim indükleyicileri ile ilgili veri olmamakla birlikte, benzer etkiler beklenmelidir.

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

### **3. İtrakonazolün, diğer ilaçların biyotransformasyonuna etkisi**

3.1 İtrakonazol, sitokrom 3A sınıfı ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir. Bu duruma bağlı olarak bu ilaçların yan etkileri dahil, etkilerinde artma ve/veya uzama görülebilir. Başka bir ilaçla kullanıldığında, o ilacın 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, dofetilid, mizolastin, sertindol ve terfenadinin FUNİT ile kullanımı kontrendikedir. Bu ilaçların FUNİT ile birlikte kullanımı, konsantrasyonlarının artmasına ve bunun sonucunda da QT uzamasına ve nadiren *Torsades 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, pimozyd, metadon, levasetilmetadol (levometadil) veya kinidin ile itrakonazol ve/veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı hayatı tehdit edici kardiyak ritim bozukluğu ve/veya ani ölüme yol açmaktadır (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

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

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

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

4. Proteine bağlanma etkisi:

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

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

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

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

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

##### **Laktasyon dönemi:**

İtrakonazol çok az miktarda anne sütüne geçer. Bu nedenle FUNİT tedavisinde beklenen yarar ile emzirme sonucunda doğabilecek riskler çok iyi değerlendirilmelidir. Herhangi bir şüphede hasta emzirmemelidir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmalarda itrakonazol üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bazı durumlarda araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi, görme bozukluğu ve işitme kaybı (bkz. Bölüm 4.8) gibi yan etkiler oluşabilir, dikkatli olunmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tablo, itrakonazolün dermatomikoz ve onikomikoz tedavisinde kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda bildirilen advers olayları göstermektedir. İtrakonazol ile tedavi edilen hastalarda görülen tüm advers olaylar (%1 ya da daha fazla sıklıkla görülen), tabloda bulunmaktadır. İtrakonazol ile tedavi edilen hastaların %28'i, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %23'ünde en az bir advers olay görülmüştür. Tabloda bildirilen advers olaylar, araştırmacıların nedensellik değerlendirmelerinden bağımsız olarak özetlenmiştir. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar gastro-intestinal sisteme aittir.

Tablo 1: İtrakonazol ile tedavi edilen hastalarda,  $\geq 1$ 'den fazla sıklıkla bildirilen advers olaylar.

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

#### *Pazarlama sonrası deneyim*

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

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ile  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

**Tablo 2: Pazarlama sonrası bildirilen advers ilaç reaksiyonları**

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: lökopeni  
Bilinmiyor: nötropeni, trombositopeni

**Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: hipersensitivite\*  
Bilinmiyor: serum hastalığı, anjiyonörotik ödem, anafilaktik, anafilaktoid ve alerjik reaksiyonlar

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: hipertrigliseridemi, hipokalemi

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: baş ağrısı, sersemlik hissi, parestezi  
Seyrek: hipoestezi  
Bilinmiyor: periferik nöropati\*

**Göz hastalıkları**

Seyrek: görsel bozukluklar  
Bilinmiyor: görmede bulanıklık, çift görme

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: kulak çınlaması  
Bilinmiyor: geçici ya da kalıcı işitme kaybı\*

**Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: konjestif kalp yetmezliği\*

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: dispne  
Bilinmiyor: pulmoner ödem

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: karın ağrısı, bulantı  
Yaygın olmayan: kusma, ishal, kabızlık, dispepsi, disguzi, şişkinlik  
Seyrek: pankreatit

**Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan: hiperbilirubinemi, alanin aminotransferaz yükselmesi, aspartat aminotransferaz yükselmesi  
Seyrek: karaciğer enzimlerinin yükselmesi  
Bilinmiyor: akut karaciğer yetmezliği\*, hepatit, hepatotoksisite\*

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

|                 |                                                                                                                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaygın:         | döküntü                                                                                                                                                                        |
| Yaygın olmayan: | ürtiker, alopesi, kaşıntı                                                                                                                                                      |
| Bilinmiyor:     | toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut generalize ekzantematöz püstüloz, eritem multiform, eksfoliyatif dermatit, lökositoklastik vaskülit, fotosensitivite |

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| Bilinmiyor: | miyalji, artralji |
|-------------|-------------------|

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| Seyrek:     | pollaküri          |
| Bilinmiyor: | üriner inkontinans |

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

|                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| Yaygın olmayan: | menstrüel bozukluklar |
| Bilinmiyor:     | erektil disfonksiyon  |

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

|                 |      |
|-----------------|------|
| Yaygın olmayan: | ödem |
| Seyrek:         | ateş |

\*Bölüm 4.4'e bakınız.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımıyla ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir.

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

İtrakonazol, hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik sınıflandırma: Sistemik kullanım için antifungal, triazol türevleri  
ATC kodu: J02AC02

Bir triazol türevi olan itrakonazol, geniş etki spektrumuna sahiptir.

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

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

*In vitro* alışmalar, itrakonazolün  $\leq 1$  µg/ml konsantrasyonunda insanlar için patojen birçok mantarın büyümesini engellediğini göstermiştir. Bu mantarlar şunlardır: Dermatofitler (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), mayalar (*C. albicans* dahil *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei* ile diğer çeşitli maya ve mantarlar.

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

İtrakonazol tarafından inhibe edilmeyen başlıca mantar türleri *Zygomycetes* (rn. *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  $\alpha$ -demetilazın kodunu çözen ERG11'in aşırı ekspresyonu, hedefin afinitesini azaltan ERG11 nokta mutasyonları ve/veya hücre dışına geçişle sonuçlanan taşıyıcının aşırı ekspresyonu bulunmaktadır.

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

## 5.2. Farmakokinetik zellikler

### Genel zellikler

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

### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

İtrakonazol bir dizi klinik olmayan güvenlik çalışmasıyla denenmiştir.

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

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

İtrakonazolün mutajenik potansiyeli ile ilgili bir gösterge bulunmamaktadır.

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

İtrakonazolün fertilité üzerine primer etkisi ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. İtrakonazol, sıçanlarda ve farelerde yüksek dozlarda maternal toksisite, embriyotoksisite ve teratojenisitede dozla ilişkili bir artışa neden olmaktadır. Teratojenisite, sıçanlarda majör iskelet bozuklukları; farelerde ise ensefalosel ve makroglosiden oluşmaktadır.

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

Sıçanlarda yapılan üç toksikoloji çalışmasında, itrakonazol kemik defektlerine yol açmıştır. Bu defektler, düşük kemik plağı aktivitesi, büyük kemiklerde zona kompaktının incelenmesi ve artmış kemik kırılabilirliğini içermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksi propil metil selüloz  
Polietilen glikol  
Nötral mikrogranüller  
Titanyum dioksit  
Azorubin  
Patent mavi V  
Karamel renk

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC / Al Blister

Kutuda 4, 15 ya da 30 kapsül halinde.

## **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.  
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14  
34768 Ümraniye / İstanbul  
Tel: (216) 633 60 00  
Fax: (216) 633 60 01

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

182/55

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.05.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 21.05.2007

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

26.08.2016