

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sporanox 100 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg itrakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Sakkaroosi

Yksi kapseli sisältää 154–176 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, sininen läpikuultamaton yläosa ja vaaleanpunainen läpinäkyvä alaosa.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Kynsisilsa ja hiivojen aiheuttamat kynsi-infektiot
- Hiivakolpiitti
- Vaikeat, muulle hoidolle reagoimattomat dermatofyytti-ihoinfektiot
- Pityriasis versicolor
- Systemiset/syvät sieni-infektiot:
  - systeeminen aspergilloosi ja kandidiaasi
  - kryptokokkoosia sairastaville immuunipuutteisille potilaille sekä kaikille keskushermoston kryptokokkoosia sairastaville (myös kryptokokkoosimeningiittiä sairastavilla), Sporanoxia annetaan vain, jos ensisijainen hoito katsotaan soveltumattomaksi tai se on osoittautunut tehottomaksi
  - histoplasmoosi
  - blastomykoosi
  - sporotrikoosi (mukaan lukien lymfokutaaninen/kutaaninen ja muualla kuin iholla esiintyvä sporotrikoosi)
  - parakokkidioidomykoosi
  - muut harvinaiset systemiset sienitaudit.

Kansalliset ja paikalliset ohjeet sienilääkevalmisteiden oikeasta käytöstä on huomioitava.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Parhaan mahdollisen imeytymisen mahdollistamiseksi Sporanox-kapselit otetaan välittömästi täysipainoisen aterian jälkeen.

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

Gynekologiset infektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Vaihtoehto</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon kesto</i>
<b>Hiivakolpiitti</b>	I	2 kapselia (200 mg) kaksi kertaa vrk:ssa	1 vuorokausi
	II	2 kapselia (200 mg) kerran vrk:ssa	3 vuorokautta

Ihoinfektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Vaihtoehto</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon kesto</i>
<b>Tinea corporis, tinea cruris ja tinea interdigitalis pedis</b>	I	2 kapselia (200 mg) kerran vrk:ssa	1 viikko
	II	1 kapseli (100 mg) kerran vrk:ssa	2 viikkoa
<b>Jalkapohjien tinea pedis ja kämmenten tinea manus</b>	I	2 kapselia (200 mg) kaksi kertaa vrk:ssa	1 viikko
	II	1 kapseli (100 mg) kerran vrk:ssa	4 viikkoa
<b>Pityriasis versicolor</b>		2 kapselia (200 mg) kerran vrk:ssa	1 viikko

Joillakin immuunivajepotilailla (esim. neutropeniaa tai HIV-infektiota sairastavilla tai elinsiirtopotilailla), Sporanoxin sisältämän itraakonatsolin oraalinen hyötyosuus saattaa olla alentunut. Annostus voi tämän vuoksi olla syytä kaksinkertaistaa.

Kynsisilsa ja hiivojen aiheuttamat kynsi-infektiot									
<b>Kynsisilsan pulssihoito</b>	<i>Annostus ja hoidon kesto</i>								
	Yksi pulssihoitajakso käsittää kaksi kapselia (200 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa yhden viikon ajan. Sormenkynsien infektiioon suositellaan kaksi pulssihoitajaksoa ja varpaiden kynsien infektiioon kolme pulssihoitajaksoa. Pulssihoitajakson välissä on aina kolmen viikon lääkkeetön jakso. Kliininen vaste tulee näkyviin, kun tilalle kasvaa uusi kynsi hoidon päättymisen jälkeen.								
Infektion sijainti	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6	Viikko 7	Viikko 8	Viikko 9
Varpaan-kynsien infektiio, johon voi liittyä sormenkynsien infektiio	Pulssi 1	Lääkkeetön jakso			Pulssi 2	Lääkkeetön jakso			Pulssi 3
Vain sormenkynsien infektiio	Pulssi 1	Lääkkeetön jakso			Pulssi 2				
<b>Kynsisilsan jatkuva hoito</b>	<i>Annostus</i>						<i>Hoidon kesto</i>		
Varpaankynsien infektiio, johon voi liittyä sormenkynsien infektiio	2 kapselia (200 mg) kerran vrk:ssa						3 kuukautta		

Itraakonatsolin poistuminen ihosta ja kynnen kudoksesta tapahtuu hitaammin kuin plasmasta. Paras kliininen ja mykologinen vaste saadaan siten ihoinfektioissa 2–4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen ja kynsien infektiioissa 6–9 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Systeemiset sieni-infektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon keski-määräinen kesto<sup>1</sup></i>	<i>Huomioitavaa</i>
Aspergilloosi	200 mg kerran vrk:ssa	2–5 kuukautta	Suurena annosta 200 mg:aan kaksi kertaa vrk:ssa invasiivisessa tai laajalti levinneessä taudissa.
Kandidiaasi	100–200 mg kerran vrk:ssa	3 viikkoa – 7 kuukautta	Suurena annosta 200 mg:aan kaksi kertaa vrk:ssa invasiivisessa tai laajalti levinneessä taudissa.
Kryptokokkoosi muualla kuin aivokalvoissa	200 mg kerran vrk:ssa	2 kuukautta – 1 vuosi	
Kryptokokkimeningiitti	200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	2 kuukautta – 1 vuosi	Ylläpitohoito: ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.
Histoplasmoosi	200 mg kerran vrk:ssa – 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	8 kuukautta	
Blastomykoosi	100 mg kerran vrk:ssa – 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	6 kuukautta	
Lymfokutaaninen ja kutaaninen sporotrikoosi	100 mg tai 200 mg kerran päivässä (paikalliset leesiot), tai 200 mg kahdesti päivässä (laajat leesiot)	3 – 6 kuukautta	
Sporotrikoosi muualla kuin iholla	200 mg kahdesti päivässä	12 kuukautta	
Parakokkidioidomykoosi	100 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	Tietoja Sporanox-kapseleiden tehosta parakokkidioidomykoosin hoidossa HIV-infektiota sairastavilla ei ole.
Kromomykoosi	100–200 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	
<sup>1</sup> Hoidon kesto tulee sovittaa kliinisen vasteen mukaan			

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisiä tietoja Sporanox-kapseleiden käytöstä lapsipotilaille on vähän. Sporanox-kapseleiden käyttöä pediatrisille potilaille ei suositella, ellei odotettujen hyötyjen arvioida olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Kliinistä tietoa Sporanox-kapseleiden käytöstä iäkkäille potilaille on vähän. Sporanox-kapseleiden käyttö kehoitetaan rajoittamaan tässä potilasryhmässä vain niihin tapauksiin, joissa hyötyjen oletetaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat. Iäkkäiden potilaiden annoksen valinnassa suositellaan yleensä ottamaan huomioon, että maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymistä sekä muita samanaikaisia sairauksia esiintyy tässä potilasryhmässä useammin ja että potilaat käyttävät useammin muita lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa. Lääkkeen käytössä tässä potilasryhmässä on oltava varovainen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa. Joillakin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus itrakonatsolille saattaa olla pienempi. Lääkkeen käytössä tässä potilasryhmässä on oltava varovainen ja annoksen muuttamista saattaa olla tarpeen harkita (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Sporanox-hoito on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä itrakonatsolille tai valmisteen jollekin apuaineelle.
- Monien CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö Sporanoxin kanssa on vasta-aiheista. Tällaisia ovat

<b>Analgeetit, anesteetit</b>		
Ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergometriini)		
<b>Systeemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systeemisesti käytettävät sienilääkkeet</b>		
Isavukonatsoli		
<b>Matolääkkeet, alkueläinlääkkeet</b>		
Halofantriini		
<b>Systeemisesti käytettävät antihistamiinit</b>		
Astemitsoli	Mitsolastiini	Terfenadiini
<b>Antineoplastiset lääkkeet</b>		
Irinotekaani		
<b>Antitromboottiset lääkkeet</b>		
Dabigatraani	Tikagrelori	
<b>Systeemisesti käytettävät viruslääkkeet</b>		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)		
<b>Sydän ja verenkiertoelimistö (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, sydänlääkkeet, diureetit)</b>		
Aliskireeni	Dronedaroni	Nisoldipiini
Bepридиili	Eplerenoni	Kinidiini
Disopyramidi	Ivabradiini	Ranolatsiini
Dofetilidi	Lerkanidipiini	Sildenafilfiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
<b>Ruoansulatuskanavan sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaan lukien ripulilääkkeet, suoliston tulehdusten/infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, oksentelua ja pahoinvointia estävät lääkkeet, ummetuslääkkeet, ruoansulatuskanavan toiminnallisten sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet</b>		
Sisapridi	Domperidoni	Naloksegoli
<b>Lipidipitoisuutta muuttavat lääkkeet</b>		
Lovastatiini	Lomitapidi	Simvastatiini
<b>Psykenlääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet)</b>		
Lurasidoni	Pimotsidi	Sertindoli
Midatsolaami (suun kautta)	Ketiapiini	Triatsolaami

<b>Urologiset lääkkeet</b>		
Avanafiili	Darifenasiini	Solifenasiini (vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).
Dapoksetiini	Fesoterodiini (keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).	Vardenafiili (yli 75-vuotiailla potilailla).
<b>Muut lääkkeet ja lääkeaineet</b>		
Kolkisiini (munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)	Eliglustaatti (heikoilla CYP2D6-metaboloijilla, kohtalaisilla tai nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, jotka käyttävät jotakin voimakasta tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää).	

Itrakonatsolin samanaikaisesta käytöstä aiheutuva näiden lääkkeiden pitoisuuden suureneminen plasmassa saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeutista vaikutusta että haittavaikutuksia siinä määrin, että mahdollisesti vakavia tilanteita saattaa ilmaantua. Joidenkin näiden lääkkeiden suurentunut pitoisuus plasmassa saattaa aiheuttaa esimerkiksi QT-ajan pitenemistä ja ventrikulaarista takyarytmiaa, kuten mahdollisesti kuolemaan johtavan rytmihäiriön, kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes). Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

- Sporanox-kapseleita ei saa antaa potilaille, joilla on todettu viitteitä sydämen kammion toimintahäiriöstä, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eikä aiemmin kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaneille, ellei kyseessä ole henkeä uhkaava tai muu vakava infektio. Ks. kohta 4.4.
- Sporanoxia ei saa käyttää raskauden aikana (henkeä uhkaavia tapauksia lukuun ottamatta). Ks. kohta 4.6.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä käyttäessään Sporanoxia. Varmaa ehkäisyä tulee jatkaa Sporanox-lääkityksen päättymistä seuraaviin kuukautisiin saakka.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### *Ristiin herkistyminen*

Ristiin herkistymisestä itrakonatsolin ja muiden atsoli johdannaisten sienilääkkeiden välillä on vähän tietoa. Sporanoxin määräämistä on harkittava tarkoin, jos potilas on yliherkkä muille atsoli johdannaisille.

##### *Sydämeen kohdistuvat vaikutukset*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa Sporanox IV -valmisteella (suoneen annettava itrakonatsoli) havaittiin ohimenevää oireetonta vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä, joka hävisi seuraavan infuusion antoon mennessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä suun kautta annettavien lääkemuotojen kannalta ei tiedetä.

Itrakonatsolilla on osoitettu negatiivinen inotrooppinen vaikutus, ja Sporanoxin käyttöön liittyvää kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on raportoitu. Spontaaneja ilmoituksia sydämen vajaatoiminnasta saatiin useammin 400 mg:n vuorokausiannoksia kuin pienempiä vuorokausiannoksia saaneilla, mikä viittaa siihen, että sydämen vajaatoiminnan riski saattaa suurentua käytettäessä itrakonatsolia suurempina vuorokausiannoksina.

Sporanoxia ei saa antaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, ellei hoidosta odotettu hyöty ole mahdollisia riskejä selvästi suurempi. Tämän yksilöllisen hyöty/riski-arvioinnin tulisi huomioida sellaiset seikat, kuten käyttöaiheen vakavuus, annostus (esim. vuorokausiannos) ja hoitoaika sekä yksilölliset kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riskitekijät. Näitä riskitekijöitä ovat sydäntauti, kuten iskeeminen sydäntauti ja läppäviat, merkityksellinen keuhkosairaus, kuten keuhkohtaumatauti, ja munuaisten toimintahäiriö ja muut turvotusta aiheuttavat häiriöt. Näille potilaille tulisi kertoa kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista, varovaisuutta tulisi noudattaa heidän hoidossaan ja heitä tulisi valvoa hoidon aikana kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden varalta. Jos tällaisia merkkejä tai oireita esiintyy hoidon aikana, Sporanox-hoito tulisi lopettaa.

Kalsiuminestäjillä saattaa olla negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, jotka saattavat olla additiivisia itrakonatsolin vastaavien vaikutusten suhteen. Itrakonatsoli saattaa lisäksi estää kalsiuminestäjien metaboliaa. Itrakonatsolin ja kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

#### *Maksaan kohdistuvat vaikutukset*

Hyvin harvoissa tapauksissa Sporanox-hoidon aikana on esiintynyt vakavaa maksatoksisuutta, joista osassa on ollut kyse äkillisestä kuolemaan johtaneesta maksan toimintahäiriöstä. Vakavat maksatoksisuustapaukset esiintyivät useimmiten potilailla, joilla oli aiemmin kehittynyt maksasairaus, joita hoidettiin systeemisten infektioiden vuoksi, joilla oli muita merkittäviä sairauksia ja/tai saivat samaan aikaan muita maksatoksisia lääkityksiä. Osalla näistä potilaista ei ollut maksasairauden riskitekijöitä. Osa tapauksista on todettu ensimmäisen hoitokuukauden aikana, jotkut jo ensimmäisen viikon aikana.

Sporanox-hoitoa saavien potilaiden maksan toiminnan seuranta tulisi harkita. Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille viipymättä hepatiittiin viittaavista oireista ja merkeistä, kuten ruokahaluttomuudesta, pahoinvoinnista, oksentelusta, väsymyksestä, vatsakivusta tai tummasta virtsasta. Näiden potilaiden Sporanox-hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintakokeet tulisi tehdä. Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vähän tietoa. Lääkkeen käytössä tässä potilasryhmässä on noudatettava varovaisuutta. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin itrakonatsolin käytön aikana. Suun kautta otetuilla itrakonatsolikapseleiden kerta-annoksilla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa kirroosipotilailla havaittu itrakonatsolin pidentynyt eliminaation puoliintumisaika suositellaan huomioimaan, kun tehdään päätöstä hoidon aloittamisesta muilla CYP3A4:n kautta metaboloituvilla lääkkeillä.

Jos potilaan maksaentsyymipitoisuus on koholla tai poikkeava tai potilaalla on aktiivinen maksasairaus tai potilaalla on aiemmin esiintynyt maksatoksisuutta muiden lääkkeiden käytön yhteydessä, Sporanox-hoidosta suositellaan pidättymään, ellei kyseessä ole vakava tai hengenvaarallinen tilanne, jossa hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Jos potilaalla on ennestään maksan toiminnan poikkeavuuksia tai esiintynyt maksatoksisuutta muiden lääkkeiden käytön yhteydessä, maksan toimintaa suositellaan seuraamaan. Ks. kohta 5.2.

#### *Vähentynyt mahan happoisuus*

Sporanox-kapseleiden sisältämän itrakonatsolin imeytyminen huononee, kun mahan happoisuus vähenee. Jos potilaan mahan happoisuus on vähentynyt, Sporanox suositellaan ottamaan happoja sisältävän juoman (esim. [ei kevyt] kolajuoma) kanssa riippumatta siitä, johtuuko mahan vähentynyt happoisuus sairaudesta (esim. aklorhydria) vai samanaikaisesta lääkähoidosta (esim. mahan happoisuutta vähentävien lääkkeiden käyttö). Happoja neutraloivat lääkkeet (esim. alumiinihydroksidi) suositellaan ottamaan vähintään 1 tunti ennen Sporanox-kapseleiden ottamista tai 2 tuntia Sporanox-kapseleiden ottamisen jälkeen. Antifungaalista aktiivisuutta on seurattava ja itrakonatsoliannosta on suurennettava, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kliiniset tiedot Sporanoxin käytöstä lapsilla ovat vähäiset. Sporanox-kapseleita ei suositella pediatriisille potilaille, ellei odotettavissa olevien hyötyjen arvioida olevan mahdollisia haittoja suuremmat.

### *Iäkkäät*

Kliiniset tiedot Sporanoxin käytöstä iäkkäille ovat vähäiset. Sporanoxia kehoitetaan käyttämään tälle potilasryhmälle vain, jos odotettavissa olevien hyötyjen arvioidaan olevan mahdollisia haittoja suuremmat. Iäkkäiden potilaiden annoksen valinnassa suositellaan yleensä ottamaan huomioon, että maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikentymistä sekä muita samanaikaisia sairauksia esiintyy tässä potilasryhmässä useammin ja että potilaat käyttävät useammin muita lääkkeitä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suun kautta otettavan itraconatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vain vähän tietoa. Joillakin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus itraconatsolille saattaa olla pienempi. Lääkkeen käytössä tässä potilasryhmässä on oltava varovainen ja annoksen muuttamista saattaa olla tarpeen harkita.

### *Kuulon aleneminen*

Tilapäistä tai pysyvää kuulon alenemista on raportoitu itraconatsolihoitoa käyttäneillä potilailla. Kuulon alenemaan liittyi usein itraconatsolin samanaikainen käyttö kinidiinin kanssa, joka on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Yleensä kuulo palautuu, kun hoito lopetetaan, mutta joillakin potilailla kuulon alenema voi jatkua.

### *Immuunivajepotilaat*

Osalla immuunivajepotilaista (esim. neutropeniaa sairastavat tai AIDS-potilaat tai elinsiirtopotilaat) suun kautta otetun itraconatsolin hyötyosuus voi olla heikentynyt.

### *Potilaat, joilla on henkeä välittömästi uhkaavia systeemisiä sieni-infektioita*

Farmakokineettisten ominaisuuksiensa vuoksi (ks. kohta 5.2) Sporanox-kapseleita ei suositella hoidon aloittamiseen potilaille, joilla on henkeä välittömästi uhkaavia systeemisiä sieni-infektioita.

### *AIDS-potilaat*

AIDS-potilaat, jotka ovat saaneet hoitoa systeemiseen sieni-infektioon, kuten sporotrikoosiin, blastomykoosiin, histoplasmoosiin tai kryptokokkoosiin (aivokalvoissa tai muualla sijaitsevaan) ja joilla arvioidaan olevan infektion uusiutumisen vaara, hoitavan lääkärin tulisi arvioida ylläpitohoidon tarve.

### *Kystinen fibroosi*

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla havaittiin käytettäessä itraconatsolioraaliliuosta vakaassa tilassa annoksina 2,5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa itraconatsolin terapeuttisten pitoisuuksien vaihtelua. Noin 50 %:lla yli 16-vuotiaista potilaista saavutettiin vakaan tilan pitoisuus > 250 ng/ml, mutta ei yhdelläkään alle 16-vuotiaalla potilaalla. Jos potilas ei saa vastetta Sporanox-kapseleihin, siirtymistä muuhun vaihtoehtoiseen hoitoon on syytä harkita.

### *Neuropatia*

Hoito on keskeytettävä, mikäli ilmaantuu neuropatiaa, jonka arvellaan johtuvan itraconatsolista.

### *Hiilihydraattiaineenvaihdunnan häiriöt*

Sporanox-kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### *Ristiresistenssi*

Jos systeemisen kandidoosin aiheuttajaksi epäillään flukonatsolille resistenttiä *Candida*-lajia, sen ei voida olettaa olevan herkkä itraconatsolille, joten taudinaiheuttajan herkkyys on selvitettävä ennen itraconatsolihoitoa aloittamista.

### *Valmisteen vaihdettavuus*

Potilaan hoidon vaihtamista Sporanox-kapseleiden ja Sporanox-oraaliliuoksen välillä lääkemuo-  
dosta

toiseen ei suositella, koska altistus lääkkeelle on oraaliliuosta käytettäessä suurempi kuin kapseleita käytettäessä, kun lääkkeen annostus on sama.

#### *Yhteisvaikutusten mahdollisuus*

Tiettyjen lääkkeiden anto samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa saattaa johtaa itrakonatsolin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkkeen tehon muuttumiseen, hengenvaarallisiin vaikutuksiin ja/tai äkkikuolemaan. Vasta-aiheiset lääkkeet sekä lääkkeet, joiden käyttöä itrakonatsolin kanssa ei suositella tai joiden käytössä yhdistelmänä itrakonatsolin kanssa on aiheutta varovaisuuteen, on lueteltu kohdissa 4.3 ja 4.5.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Muut tämän metaboliareitin kautta metaboloituvat tai CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta muuttavat lääkeaineet saattavat vaikuttaa itrakonatsolin farmakokinetiikkaan. Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-glykoproteiinin estäjä sekä rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjä.

Itrakonatsoli saattaa muuttaa tämän metaboliareitin kautta tai näiden proteiinien kuljettajien välityksellä metaboloituvien muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaa.

Taulukossa 1 jäljempänä on lääkeluokittain esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat vaikuttaa itrakonatsolin pitoisuuteen plasmassa. Taulukossa 2 jäljempänä on esimerkkejä lääkkeistä, joiden pitoisuuteen plasmassa itrakonatsoli voi vaikuttaa. Mahdollisia muutoksia yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden turvallisuudessa ja tehossa ei mainita yhteisvaikutusten lukumäärän vuoksi. Ks. lisätietoja yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

Taulukoissa kuvatut yhteisvaikutukset luokitellaan seuraavasti: vasta-aiheinen, ei suositella ja käytössä itrakonatsolin kanssa oltava varovainen, kun otetaan huomioon yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen pitoisuuden suurenemisen suuruus ja turvallisuusprofiili (ks. lisätietoja myös kohdista 4.3 ja 4.4). Yhteisvaikutusten mahdollisuus mainittujen lääkkeiden kanssa arvioitiin ihmisillä tehtyjen itrakonatsolin farmakokineettisten tutkimusten ja/tai ihmisillä muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä (esim. ketokonatsolilla) tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten ja/tai *in vitro* -tietojen perusteella:

- Vasta-aiheiset: Lääkettä ei saa missään tilanteessa antaa samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa eikä vähintään kahteen viikkoon itrakonatsolihoiton päättymisen jälkeen.
- Ei suositella: Lääkkeen käyttöä pitää välttää itrakonatsolihoiton aikana ja vähintään kahden viikon ajan sen päättymisen jälkeen, elleivät hyödyt ole mahdollista haittavaikutusten lisääntymisen riskiä suuremmat. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, samanaikaisesti käytettävän lääkkeen vaikutusten tai haittavaikutusten voimistumiseen tai pitkittymiseen viittaavia oireita tai löydöksiä suositellaan seuraamaan kliinisesti, ja annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen pitoisuus plasmassa suositellaan määrittämään, jos se katsotaan aiheelliseksi.
- Käytössä oltava varovainen: Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa. Samanaikaisessa käytössä suositellaan seuraamaan tarkoin yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen vaikutusten tai haittavaikutusten voimistumiseen tai pitkittymiseen viittaavia oireita tai löydöksiä, ja annosta on pienennettävä, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen pitoisuus plasmassa suositellaan määrittämään, jos se katsotaan aiheelliseksi.

Seuraavissa taulukoissa lueteltuja yhteisvaikutuksia on havaittu suositelluilla itrakonatsoliannoksilla tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutuksen voimakkuus voi kuitenkin olla yhteydessä annetun itrakonatsoliannoksen suuruuteen. Suurempia annoksia ja lyhyempää antoväliä käytettäessä yhteisvaikutus voi olla voimakkaampi. Havaintojen ekstrapoloinnissa muihin annostuksiin tai lääkkeisiin pitää olla varovainen.



Kun hoito lopetetaan, itraconatsolipitoisuus plasmassa pienenee annoksesta ja hoidon kestosta riippuen 7–14 vuorokauden kuluessa lähelle tasoa, joka ei ole havaittavissa. Maksakirroosia sairastavilla tai CYP3A4:n estäjiä käyttävillä potilailla pitoisuuden pieneneminen plasmassa voi olla vielä hitaampaa. Tämä on erityisen tärkeää, kun aloitetaan hoito lääkkeillä, joiden metaboliaan itraconatsoli vaikuttaa. (Ks. kohta 5.2)

Taulukko 1. Esimerkkejä lääkeluokittain lääkkeistä, jotka voivat vaikuttaa itraconatsolin pitoisuuteen plasmassa.

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus itraconatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
<b>Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet; mykobakteerilääkkeet</b>		
Isoniatsidi	Ei tutkittu suoraan, mutta isoniatsidi todennäköisesti pienentää itraconatsolipitoisuutta.	Ei suositella
Rifampisiini p.o. 600 mg x 1/vrk	Itraconatsoli AUC ↓	Ei suositella
Rifabutiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Ei suositella
Siprofloksasiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itraconatsoli $C_{max}$ ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Käytössä oltava varovainen
Erytromysiini 1 g	Itraconatsoli $C_{max}$ ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Käytössä oltava varovainen
Klaritromysiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itraconatsoli $C_{max}$ ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Käytössä oltava varovainen
<b>Epilepsialääkkeet</b>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet todennäköisesti pienentävät itraconatsolipitoisuutta.	Ei suositella
Fenytoiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroksi-itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Ei suositella
<b>Antineoplastiset lääkkeet</b>		
Idelalisibi	Ei tutkittu suoraan, mutta idelalisibi todennäköisesti suurentaa itraconatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Systemisesti käytettävät viruslääkkeet</b>		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet oletettavasti suurentavat itraconatsolipitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Efavirentsi 600 mg	Itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroksi-itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Ei suositella
Nevirapiini p.o. 200 mg x 1/vrk	Itraconatsoli $C_{max}$ ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Ei suositella
Kobisistaatti, darunaviiri (tehostettu), elvitegraviiri (ritonaviirilla tehostettu), fosamprenaviiri (ritonaviirilla tehostettu), ritonaviiri,	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet oletettavasti suurentavat itraconatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen

akinaviiri (ritonaviirilla tehostettu)		
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Itrakonatsolipitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
<b>Kalsiumkanavan salpaajat</b>		
Diltiatseemi	Ei tutkittu suoraan, mutta diltiatseemi todennäköisesti suurentaa itrakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Happovaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet</b>		
Antasidit (alumiini-, kalsium-, magnesium- tai natriumbikarbonaatti), H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajat (esim. simetidiini, ranitidiini), protonipumpun estäjät (esim. lansopratsoli, omepratsoli, rabepratsoli)	Itrakonatsoli C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓	Käytössä oltava varovainen
<b>Hengityselimet: muut hengityselinsairauksien hoitoon käytettävät valmisteet</b>		
Lumakaftori/ivakaftori p.o. 200/250 mg x 2/vrk	Itrakonatsolipitoisuus ↓	Ei suositella
<b>Muut</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu suoraan, mutta mäkikuisma todennäköisesti pienentää itrakonatsolipitoisuutta.	Ei suositella

Taulukko 2. Esimerkkejä lääkeluokittain lääkkeitä, joiden pitoisuuteen plasmassa itrakonatsoli voi vaikuttaa.

<b>Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)</b>	<b>Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)</b>	<b>Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)</b>
<b>Analgeetit, anesteetit</b>		
Ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergometriini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Eletriptaani, fentanyl	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Alfentaniili, buprenorfiini (i.v. ja kielen alle), kannabinoideit, metadoni, sufentaniili	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Oksikodoni p.o. 10 mg	Oksikodoni p.o.: C <sub>max</sub> ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Oksikodoni i.v. 0,1 mg/kg	Oksikodoni i.v.: AUC ↑ 51 %	Käytössä oltava varovainen
<b>Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systemisesti käytettävät sienilääkkeet</b>		
Isavukonatsoli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa isavukonatsolin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Bedakiliini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa bedakiliinin pitoisuutta.	Ei suositella

Rifabutiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Rifabutiinipitoisuus ↑ (suuruutta ei tiedetä)	Ei suositella
Klaritromysiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Klaritromysiinipitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Delamanidi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa delamanidin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Epilepsialääkkeet</b>		
Karbamatsepiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa karbamatsepiinin pitoisuutta.	Ei suositella
<b>Tulehdus- ja reumalääkkeet</b>		
Meloksikaami 15 mg	Meloksikaami $C_{max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Käytössä oltava varovainen
<b>Matolääkkeet, alkueläinlääkkeet</b>		
Halofantriini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa halofantriinin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Artemeetteri-lumefantriini, pratsikvanteeli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Kiniini 300 mg	Kiniini $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Käytössä oltava varovainen
<b>Systemisesti käytettävät antihistamiinit</b>		
Astemitsoli, mitsolastiini, terfenadiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Ebastiini 20 mg	Ebastiini $C_{max}$ ↑ 2,5-kertaiseksi, AUC ↑ 6,2-kertaiseksi Karebastiini $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-kertaiseksi	Ei suositella
Bilastiini, rupatadiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Antineoplastiset lääkkeet</b>		
Irinotekaani	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa irinotekaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Aksitinibi, bosutinibi, kabatsitakseli, kabotsantinibi, seritinibi, kritsotinibi, dabrafenibi, dasatinibi, dosetakseli, everolimuusi, ibrutinibi, lapatinibi, nilotinibi, patsopanibi, regorafenibi, sunitinibi, temsirolimuusi, trabektediini, trastutsumabiemtansiini, vinka-alkaloidit (esim. vinfluniini, vinorelbiini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta kabatsitakselia ja regorafenibia lukuun ottamatta. Kabatsitakselin altistuksessa ei tilastollisesti merkitsevää muutosta, mutta tuloksissa todettiin suurta vaihtelua. Regorafenibin AUC oletettavasti pienenee (aktiivisen fraktion arvion perusteella).	Ei suositella
Kobimetinibi 10 mg	Kobimetinibi $C_{max}$ ↑ 3,2-kertaiseksi, AUC ↑ 6,7-kertaiseksi	Ei suositella
Olaparibi 100 mg	Olaparibi $C_{max}$ ↑ 40 %,	Ei suositella

	AUC ↑ 2,7-kertaiseksi	
Alitreinoiini (suun kautta), bortetsomibi, brentuksimabi-vedotiini, erlotinibi, idelalisibi, imatinibi, nintedanibi, panobinostaati, ponatinibi, ruksolitinibi, sonidegibi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oleva varovainen
Busulfaani 1 mg/kg 6 tunnin välein	Busulfaani C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Käytössä oleva varovainen
Gefitinibi 250 mg	Gefitinibi 250 mg C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ 78 %	Käytössä oleva varovainen
<b>Antitromboottiset lääkkeet</b>		
Dabigatraani, tikagrelori	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Apiksabaani, rivaroksabaani, vorapaksaari	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Silostatsoli, kumariinit (esim. varfariini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oleva varovainen
<b>Systemisesti käytettävät viruslääkkeet</b>		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)	Itrakonatsoli voi suurentaa paritapreviirin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, tenofoviirialafenamidifumaraatti (TAF), tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Kobisistaatti, elvitegraviiri (ritonaviirilla tehostettu), glekapreviiri/pibrentasviiri, maraviroki, ritonaviiri, sakinaviiri	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oleva varovainen
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Indinaviiri C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	Käytössä oleva varovainen
<b>Sydän ja verenkiertoelimistö (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, sydänlääkkeet, diureetit)</b>		
Bepriidiili, disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, eplerenoni, ivabradiini, lerkanidipiini, nisoldipiini, ranolatsiini, sildenafilii (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Aliskireeni 150 mg	Aliskireeni C <sub>max</sub> ↑ 5,8-kertaiseksi, AUC ↑ 6,5-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Kinidiini 100 mg	Kinidiini C <sub>max</sub> ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Felodipiini 5 mg	Felodipiini C <sub>max</sub> ↑ 7,8-kertaiseksi, AUC ↑ 6,3-kertaiseksi	Ei suositella

Riosiguaatti, tadalaafiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Bosentaani, diltiatseemi, guanfasiini, muut dihydropyridiinit (esim. amlodipiini, isradipiini, nefidipiini, nimodipiini), verapamiili	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa bosentaanin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Digoksiini 0,5 mg	Digoksiini $C_{\max}$ ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Käytössä oltava varovainen
Nadololi 30 mg	Nadololi $C_{\max}$ ↑ 4,7-kertaiseksi, AUC ↑ 2,2-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
<b>Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet</b>		
Siklesonidi, salmeteroli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa salmeterolin ja siklesonidin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.	Ei suositella
Budesonidi inhalaationa 1 mg:n kerta-annos	Budesonidi inhalaationa $C_{\max}$ ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-kertaiseksi; budesonidin (muut lääke muodot) pitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Deksametasoni i.v. 5 mg Deksametasoni p.o. 4,5 mg	Deksametasoni i.v.: $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,3-kertaiseksi Deksametasoni p.o.: $C_{\max}$ ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Flutikasoni inhalaationa 1 mg x 2/vrk	Flutikasoni inhalaationa, pitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Metyyliprednisoloni 16 mg	Metyyliprednisoloni p.o. $C_{\max}$ ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-kertaiseksi Metyyliprednisoloni i.v. AUC ↑ 2,6-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Flutikasoni nenään	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa nenään annetun flutikasonin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Diabeteslääkkeet</b>		
Repaglinidi 0,25 mg	Repaglinidi $C_{\max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Käytössä oltava varovainen
Saksagliptiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa saksagliptiinin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Ruoansulatuskanavan sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaan lukien ripulilääkkeet, suoliston tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, oksentelua ja pahoinvointia estävät lääkkeet, ummetuslääkkeet, ruoansulatuskanavan toiminnallisten sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet</b>		
Sisapridi, naloksegoli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Domperidoni 20 mg	Domperidoni $C_{\max}$ ↑ 2,7-kertaiseksi, AUC ↑ 3,2-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Aprepitantti, loperamidi, netupitantti	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa aprepitantin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Immunosuppressiiviset lääkkeet</b>		
Sirolimuusi (rapamysiini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa	Ei suositella

	sirolimuusin pitoisuutta.	
Siklosporiini, takrolimuusi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa siklosporiinin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Takrolimuusi i.v. 0,03 mg/kg x 1/vrk	Takrolimuusi i.v. pitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
<b>Lipidipitoisuutta muuttavat lääkkeet</b>		
Lomitapidi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa lomitapidin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Lovastatiini 40 mg	Lovastatiini $C_{max}$ ↑ 14,5- → 20-kertaiseksi, AUC ↑ > 14,8- → 20-kertaiseksi Lovastatiinihappo $C_{max}$ ↑ 11,5-13-kertaiseksi, AUC ↑ 15,4-20-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Simvastatiini 40 mg	Simvastatiinihappo $C_{max}$ ↑ 17-kertaiseksi, AUC ↑ 19-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Atorvastatiini	Atorvastatiinihappo: $C_{max}$ ↔ – ↑ 2,5-kertaiseksi, AUC ↑ 40 % – 3-kertaiseksi	Ei suositella
<b>Psykenlääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet)</b>		
Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini, sertindoli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Midatsolaami (suun kautta) 7,5 mg	Midatsolaami (suun kautta) $C_{max}$ ↑ 2,5-3,4-kertaiseksi, AUC ↑ 6,6-10,8-kertaiseksi	Vasta-aiheinen.
Triatsolaami 0,25 mg	Triatsolaami $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Vasta-aiheinen
Alpratsolaami 0,8 mg	Alpratsolaami $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 2,8-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Aripipratsoli 3 mg	Aripipratsoli $C_{max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Käytössä oltava varovainen
Brotitsolaami 0,5 mg	Brotitsolaami $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 2,6-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Buspironi 10 mg	Buspironi $C_{max}$ ↑ 13,4-kertaiseksi, AUC ↑ 19,2-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Midatsolaami (i.v.) 7,5 mg	Midatsolaami (i.v.) 7,5 mg: pitoisuus ↑; Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa suuonteloon annetun midatsolaamin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Risperidoni 2–8 mg/vrk	Risperidonin ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Tsopikloni 7,5 mg	Tsopikloni $C_{max}$ ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Käytössä oltava varovainen
Karipratsiini, galantamiini, haloperidoli, reboksetiini, venlafaksiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Hengityselimet: muut hengityselinsairauksien hoitoon käytettävät valmisteet</b>		
Lumakaftori/ivakaftori p.o. 200/250 mg x 2/vrk	Ivakaftori $C_{max}$ ↑ 3,6-kertaiseksi, AUC ↑ 4,3-kertaiseksi Lumakaftori $C_{max}$ ↔, AUC ↔	Ei suositella

Ivakaftori	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa ivakaftorin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Sukupuolihormonit ja sukupuolielimiin vaikuttavat lääkkeet, muut gynekologiset lääkkeet</b>		
Kabergoliini, dienogesti, ulipristaali	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
<b>Urologiset lääkkeet</b>		
Avanafiili, dapoksetiini, darifenasiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Fesoterodiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa aktiivisten metaboliittien, 5-hydroksimetyylitolterodiinin, pitoisuutta.	Keskivaikea tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta: vasta-aiheinen. Lievä munuaisten tai maksan vajaatoiminta: samanaikaista käyttöä pitää välttää. Normaali munuaisten tai maksan toiminta: enintään 4 mg:n fesoterodiiniannoksen käytössä oltava varovainen.
Solifenasiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa solifenasiinin pitoisuutta.	Vaikea munuaisten vajaatoiminta: vasta-aiheinen. Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta: vasta-aiheinen. Muilla potilailla enintään 5 mg:n solifenasiiniannoksen käytössä oltava varovainen.
Vardenafiili	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa vardenafiilin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen yli 75-vuotiaille potilaille, muille ei suositella.
Alfutsosiini, silodosiini, tadalafil (erektiohäiriöiden hoitoon ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon), tamsulosiini, tolterodiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Dutasteridi, imidafenasiini, sildenafili (erektiohäiriöiden hoitoon)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Oksibutyiniini 5 mg	Oksibutyiniini $C_{\max}$ ↑ 2-kertaiseksi, AUC ↑ 2-kertaiseksi N-desetyylioksibutyiniini $C_{\max}$ ↔, AUC ↔  Anto ihon läpi: Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli	Käytössä oltava varovainen

	todennäköisesti suurentaa oksibutyiniin pitoisuutta ihon läpi tapahtuneen annon jälkeen.	
<b>Muut lääkkeet ja lääkeaineet</b>		
Kolkisiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa kolkisiinin pitoisuutta	Vasta-aiheinen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ei suositella muille potilaille.
Eliglustaatti	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli oletettavasti suurentaa eliglustaatin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen heikoilla CYP2D6-metaboloijilla. Vasta-aiheinen kohtalaisilla CYP2D6-metaboloijilla tai nopeilla metaboloijilla, jotka käyttävät jotakin voimakasta tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää. Käytössä kohtalaisille ja nopeille CYP2D6-metaboloijille oltava varovainen. Nopeille CYP2D6-metaboloijille, jotka sairastavat lievää maksan vajaatoimintaa, on harkittava eliglustaattiannosta 84 mg/vrk.
Sinakalseetti	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa sinakalseetin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Sporanoxia ei tule käyttää raskauden aikana lukuun ottamatta henkeä uhkaavia tapauksia, jolloin äidin odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvan haitan vaara (ks. kohta 4.3).

Eläinkokeissa itrakonatsoli on osoittautunut lisääntymistoksiseksi (ks. kohta 5.3).

Sporanoxin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käytöstä on ilmoitettu synnynnäisiä poikkeavuuksia. Näissä tapauksissa on ollut luuston, urogenitaalialueen, kardiovaskulaarisia ja silmien epämuodostumia sekä kromosomaalisia epämuodostumia ja monen elimen epämuodostumia. Syy-yhteyttä Sporanoxiin ei ole vahvistettu.

Epidemiologiset tiedot altistumisesta itrakonatsolille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana – tavallisimmin lyhytkestoista lääkitystä vulvovaginaalisen kandidiaasin hoitoon saaneita potilaita – eivät osoittaneet epämuodostumien riskin lisääntyneen verrattuna kontrollipotilaisiin, jotka eivät olleet altistuneet millekään tunnetuille teratogeeneille. Itrakonatsolin on rottamallissa osoitettu läpäisevän istukan.

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien Sporanoxia käyttävien naisten tulee käyttää ehkäisyä. Varmaa ehkäisyä tulee



jatkaa Sporanox-hoidon päättymistä seuraaviin kuukautisiin saakka.

#### Imetys

Pieniä määriä itrakonatsolia erittyy rintamaitoon. Sporanox-hoidosta odotettuja hyötyjä tulee sen vuoksi punnita imetyksestä mahdollisesti aiheutuvaan riskiin nähden. Epävarmoissa tapauksissa potilaan ei tulisi imettää.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvolla ajettaessa ja koneita käytettäessä tulee ottaa huomioon mahdolliset haittavaikutukset kuten huimaus, näköhäiriöt ja kuulon aleneminen (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaniraportoinnissa yleisimmin raportoituja Sporanox-kapselihoidon haittavaikutuksia olivat päänsärky, vatsakipu ja pahoinvointi. Vakavimpia haittavaikutuksia olivat vakavat allergiset reaktiot, sydämen vajaatoiminta/kongestiivinen sydämen vajaatoiminta/keuhkoedeema, haimatulehdus, vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia) ja vakavat ihoreaktiot. Ks. jäljempänä Haittavaikutustaulukko, jossa tiedot esiintymistiheyksistä ja muista havaituista haittavaikutuksista, sekä lisätietoja muista vakavista vaikutuksista kohdasta 4.4.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa luetellut haittavaikutukset on todettu Sporanox-kapseleilla toteutetuissa avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 8499 ihon ja kynsien sieni-infektioihin hoitoa saanutta potilasta, sekä spontaaniraportoinnin perusteella.

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden ilmaantuvuuden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen (1/10), yleinen (1/100, < 1/10), melko harvinainen (1/1 000, < 1/100), harvinainen (1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Haittavaikutukset	
<b>Infektiot</b> Melko harvinainen	Sinuiitti, ylempien hengitysteiden infektio, nuha
<b>Veri ja imukudos</b> Harvinainen	Leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b> Melko harvinainen Harvinainen	Yliherkkyys* Seerumitauti, angioedeema, anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> Harvinainen	Hypertriglyseridemia
<b>Hermosto</b> Yleinen Harvinainen	Päänsärky Vapina, parestesiat, hypestesia, makuaistin häiriöt
<b>Silmät</b> Harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen ja näön sumeneminen)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b> Harvinainen	Tilapäinen tai pysyvä kuulon aleneminen*, tinnitus

<b>Sydän</b> Harvinainen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> Harvinainen	Hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Vatsakipu, pahoinvointi Ripuli, oksentelu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat Haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b> Melko harvinainen Harvinainen	Maksan toiminnan poikkeavuudet Vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia)*, hyperbilirubinemia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b> Melko harvinainen Harvinainen	Urtikaria, ihottuma, kutina Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens– Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), eksfoliatiivinen dermatiitti, leukosytoklastinen vaskuliitti, alopesia, valoyliherkkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b> Harvinainen	Pollakisuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinainen Harvinainen	Kuukautishäiriöt Erektiohäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Harvinainen	Turvotus
<b>Tutkimukset</b> Harvinainen	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus

\* ks. kohta 4.4.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa esitetään luettelo Sporanox-oraaliliuoksella ja/tai Sporanoxin laskimoon annettavalla lääke muodolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista itrakonatsoliin liittyneistä haittavaikutuksista (haittavaikutus injektio kohdan tulehdus todettiin vain injektioantoreitin yhteydessä).

**Veri ja imukudos:** granulositytopenia, trombositytopenia

**Immuunijärjestelmä:** anafylaktoidiset reaktiot

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus:** hyperglykemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia

**Psyykkiset häiriöt:** sekavuustila

**Hermosto:** raajojen neuropatia\*, heitehuimaus, uneliaisuus

**Sydän:** sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion vajaatoiminta, takykardia

**Verisuonisto:** hypertensio, hypotensio

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:** keuhkoedeema, dysfonia, yskä

**Ruoansulatuselimistö:** ruoansulatuselimistön häiriöt

**Maksa ja sappi:** maksan vajaatoiminta\*, maksatulehdus, ikterus

**Iho ja ihonalainen kudος:** punoittava ihottuma, runsas hikoilu

**Luusto, lihakset ja sidekudos:** lihaskipu, nivelkipu

**Munuaiset ja virtsatiet:** munuaisten vajaatoiminta, virtsankarkailu

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:** yleistynyt turvotus, kasvojen turvotus, rintakipu, kuume, kipu, väsymys, vilunväreet

**Tutkimukset:** suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, poikkeavuudet virtsan analyysissä.

#### Pediatriiset potilaat

Sporanox-kapseleiden turvallisuutta arvioitiin 165 iältään 1–17-vuotiaalla pediatriisella potilaalla, jotka osallistuivat 14 kliiniseen tutkimukseen (4 kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusta, 9 avointa tutkimusta ja yhdessä tutkimuksessa oli avoimen jakson jälkeen kaksoissokkoutettu jakso). Nämä potilaat saivat vähintään yhden Sporanox-kapseliannoksen sieni-infektion hoitoon, ja heistä saatiin turvallisuustietoja.

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella pediatriisilla potilailla yleisesti raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,0 %), oksentelu (3,0 %), vatsakipu (2,4 %), ripuli (2,4 %), maksan toiminnan poikkeavuudet (1,2 %), hypotensio (1,2 %), pahoinvointi (1,2 %) ja urtikaria (1,2 %). Pediatriisilla potilailla esiintyneiden haittavaikutusten luonne oli yleensä samankaltainen kuin aikuisilla tutkittavilla, mutta niiden esiintyvyys oli pediatriisilla potilailla suurempi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet ja löydökset

Yliannoksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat yleensä olleet samankaltaisia kuin itrakonatsolin käytön yhteydessä on raportoitu (ks. kohta 4.8).

#### Hoito

Yliannostustapauksissa hoito on supportiivinen.

On suositeltavaa ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen viimeisimpien hoitosuositusten saamiseksi yliannoksen hoitoon.

Itrakonatsoli ei poistu elimistöstä hemodialyysillä.

Spesifistä vastavaikutustajaa ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi J02AC02

Itrakonatsoli on triatsolijohdannainen, jolla on laajaspektrinen vaikutus.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet itrakonatsolin estävän ergosterolin muodostumista sienisoluissa.

Ergosteroli on elintärkeä ainesosa sienten soluseinämässä. Ergosterolin muodostumisen estäminen johtaa sienen kasvun estymiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet: Itrakonatsolin, ja triatsolien yleensäkin, farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet tunnetaan huonosti.

Itrakonatsolin CLSI:n mukaiset raja-arvot on määritelty ainoastaan *Candida* spp.:lle pinnallisten sieni-infektioiden osalta (CLSI M27-A2). CLSI:n mukaiset raja-arvot ovat: vastustuskyvytön < 0,125, vastustuskyvytön ja annosriippuvainen 0,25–0,5, ja resistentti > 1 µg/ml. Selittäviä CLSI:n mukaisia raja-arvoja ei ole osoitettu rihmasienille.

Itrakonatsolin EUCAST-raja-arvot on määritetty lajeille *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* ja *A. terreus*, ja ne ovat: herkkä ≤ 1 mg/l, resistentti > 2 mg/l. EUCAST-raja-arvot pitää määrittää vielä itrakonatsolille ja *Candida* spp:lle.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että itrakonatsoli estää monien ihmiselle patogeenisten sienten kasvua ≤ 1 µg/ml pitoisuuksina. Näitä ovat:

*Candida* spp. (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ja *Candida dubliniensis* mukaan lukien), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., mukaan lukien *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* ja *Trichosporon* spp. Itrakonatsolilla todettiin aktiivisuutta *in vitro* myös lajeja *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. vastaan sekä monia muita hiivoja ja sieniä vastaan.

*Candida*-lajeista itrakonatsoli tehoaa huonoimmin *Candida krusei*-, *Candida glabrata*- ja *Candida guilliermondii* -lajeihin, ja *in vitro* tutkimuksissa jotkut isolaatit ovat poikkeuksetta osoittautuneet resistenteiksi itrakonatsolille.

Tärkeimmät sienilajit, joiden kasvua itrakonatsoli ei estä ovat *Zygomycetes* (esim. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. ja *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. ja *Scopulariopsis* spp.

Atsoli-resistenssi näyttää kehittyvän hitaasti ja se johtuu usein monista geneettisistä mutaatioista. Kuvattuja mekanismeja ovat ERG11:n yliexpressio, joka koodaa kohde-entsyymiin 14α-demetylaasia, ERG11:n pistemutaatiot, jotka johtavat alentuneeseen kohdeaffiniteettiin, ja/tai transportterien yliexpressio, joka johtaa lisääntyneeseen ulospumpppaukseen (ns. effluksi). Ristiresistenssiä atsoleihin kuuluvien atsoli johdosten kanssa on havaittu *Candida* spp:n sisällä, vaikka resistenssi yhtä samaan luokkaan kuuluvaa atsolia kohtaan ei välttämättä merkitse resistenssiä muita atsoli johdoksia kohtaan. Itrakonatsoli-resistentejä *Aspergillus fumigatus* -kantoja on raportoitu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Itrakonatsolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–5 tunnissa oraalisesti annettuna. Koska itrakonatsolin farmakokinetiikka on epälineaarinen, se kertyy toistuvassa annossa plasmassa. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan yleensä noin 15 päivän kuluessa, jolloin  $C_{max}$ -arvot ovat suun kautta otetuilla annoksilla 100 mg kerran vuorokaudessa 0,5 µg/ml, 200 mg kerran vuorokaudessa 1,1 µg/ml ja 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 2,0 µg/ml. Itrakonatsolin terminaalinen puoliintumisaika on kerta-annoksen jälkeen yleensä 16–28 tuntia ja se pitenee toistuvassa annossa 34–42 tuntiin. Lääkityksen lopettamisen jälkeen itrakonatsolin pitoisuus plasmassa vähenee lähes havaitsemattomalle tasolle 7–14 päivän kuluessa käytetystä annoksesta ja hoidon kestosta riippuen. Itrakonatsolin keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 278 ml/min. Itrakonatsolin puhdistuma pienenee suurempia annoksia käytettäessä, koska maksametabolia satureituu.

### Imeytyminen

Itrakonatsoli imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen. Muuttumattoman lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–5 tunnissa kapselin nielemisen jälkeen. Itrakonatsolilla todettu absoluuttinen oraallinen hyötyosuus on noin 55 %. Suurin oraallinen hyötyosuus saavutetaan, kun kapselit otetaan välittömästi täysipainoisen aterian jälkeen.

Itrakonatsolikapselin imeytyminen vähenee, jos potilaan mahan happamuus on vähentynyt, kuten mahahapon eritystä estäviä lääkkeitä (esim. H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajia, protonipumpun estäjiä) käyttävillä potilailla tai tiettyjen sairauksien seurauksena aklorhydryaia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Itrakonatsolin imeytyminen tällä potilasryhmällä lisääntyy paastotilassa, kun Sporanox-kapselit otetaan happoja sisältävän juoman kanssa (esim. [ei kevyt] kolajuoma). Kun Sporanox-kapseleita otettiin 200 mg:n kerta-annos paastotilassa kolajuoman (ei kevytkolajuoman) kanssa ranitidiiniesilääkityksen (H<sub>2</sub>-reseptorin salpaaja) jälkeen, itrakonatsolin imeytyminen oli samanveroista sen kanssa, että Sporanox-kapseli otettiin yksinään (ks. kohta 4.5).

Kapselilääkemuodosta saatava itrakonatsolialtistus on pienempi kuin altistus samasta annoksesta oraaliliuosta (ks. kohta 4.4).

### Jakautuminen

Suurin osa plasmassa olevasta itrakonatsolista on proteiineihin sitoutuneena (99,8 %), jolloin albumiini on pääasiallinen sitova aineosa (99,6 % hydroksimetaboliitin osalta). Sillä on myös merkittävä affiniteetti lipideihin. Vain 0,2 % plasmassa olevasta itrakonatsolista on vapaana lääkeaineena. Itrakonatsolin näennäinen jakautumistilavuus elimistössä on suuri (> 700 l), mikä viittaa sen laajaan jakautumiseen kudoksiin: keuhkoissa, munuaisissa, maksassa, luissa, mahassa, pernassa ja lihaksissa pitoisuuden todettiin olevan 2–3 kertaa suurempi kuin vastaavat pitoisuudet plasmassa, ja kertymä keratiinikudoksiin, etenkin ihoon, on jopa neljä kertaa suurempi. Aivo-selkäydinnesteessä pitoisuudet ovat huomattavasti pienemmät kuin plasmassa, mutta aivo-selkäydinnesteessä on kuitenkin osoitettu teho infektioita vastaan.

### Biotransformaatio

Itrakonatsoli metaboloituu pääosin maksassa useiksi metaboliiteiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 on tärkein itrakonatsolin metaboliaan osallistuva entsyymi. Pääasiallinen metaboliitti on hydroksi-itrakonatsoli, jolla on itrakonatsoliin verrattava antimykoottinen teho *in vitro*. Tämän metaboliitin pienin pitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen itrakonatsoliin verrattuna.

### Eliminaatio

Itrakonatsoli erittyy pääasiassa vaikuttamattomina metaboliitteina virtsaan (35 %) ja ulosteisiin (54 %) yhden viikon kuluessa oraaliliuoksen nielemisestä. Laskimoon annetusta itrakonatsolista ja sen aktiivisesta metaboliitista hydroksi-itrakonatsolista erittyy munuaisten kautta alle 1 % annoksesta. Suun kautta annettun radioaktiivisesti merkityn annoksen perusteella muuttumatonta lääkeainetta erittyy ulosteisiin 3–18 % annoksesta.

Keratiinikudoksessa olevan itrakonatsolin uudelleenjakaantuminen näyttää olevan vähäistä, itrakonatsolin erittyminen näistä kudoksista liittyy orvaskeden uudelleenkasvuun. Plasmasta poiketen pitoisuudet säilyvät ihossa 2–4 viikkoa neljän viikon pituisen hoidon lopettamisen jälkeen ja kynnen keratiinissa – missä itrakonatsolia on havaittavissa jo viikon kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen – vähintään kuusi kuukautta kolmen kuukauden pituisen hoitojakson päättymisen jälkeen.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat*

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 6 terveellä ja 12 kirroosia sairastavalla tutkittavalla, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos itrakonatsolia kapselimuodossa. Kirroosia sairastavilla potilailla todettiin terveisiin tutkittaviin verrattuna tilastollisesti merkitsevä itrakonatsolin keskimääräisen C<sub>max</sub>-arvon pieneminen (47 %) ja eliminaation

puoliintumisajan pidentyminen kaksinkertaiseksi ( $37 \pm 17$  tuntia vs  $16 \pm 5$  tuntia). Kirroosia sairastavien potilaiden kokonaisaltistus oli AUC-arvon perusteella kuitenkin samankaltainen kuin terveillä tutkittavilla. Itrakonatsolin pitkäaikaiskäytöstä maksakirroosia sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat*

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vain vähän tietoa. Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg:n itrakonatsolikerta-annos (neljä 50 mg:n kapselia) kolmelle munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilasryhmälle (uremia:  $n = 7$ , hemodialyysi:  $n = 7$  ja jatkuva peritoneaalidialyysi:  $n = 5$ ). Ureemisilla tutkimuspotilailla, joiden keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , altistus oli AUC-arvon perusteella hieman pienempi verrattuna normaaliväestön muuttujiin. Hemodialyysin tai jatkuvan peritoneaalidialyysin ei tässä tutkimuksessa osoitettu vaikuttavan merkityksellisesti itrakonatsolin farmakokinetiikkaan ( $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-8h}$ ). Kaikissa kolmessa ryhmässä todettiin tutkittavien välillä huomattavaa vaihtelua plasman pitoisuus-aika-profiilissa.

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen itrakonatsolin keskimääräiset terminaaliset puoliintumisajat olivat lievää (määritelmä tässä tutkimuksessa  $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$ ), keskivaikeaa (määritelmä tässä tutkimuksessa  $\text{CrCl } 20\text{--}49 \text{ ml/min}$ ) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (määritelmä tässä tutkimuksessa  $\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla potilailla samankaltaiset kuin terveillä tutkittavilla (keskiarvojen vaihteluväli 42–49 tuntia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vs 48 tuntia terveillä tutkittavilla). Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus itrakonatsolille oli AUC-arvon perusteella noin 30 % (keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa) ja 40 % (vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa) pienempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden itrakonatsolin pitkäaikaiskäytöstä ei ole tietoja. Dialyysi ei vaikuta itrakonatsolin eikä hydroksi-itrakonatsolin puoliintumisaikaan eikä puhdistumaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Pediatriiset potilaat*

Itrakonatsolin käytöstä pediatrien potilaiden hoitoon on vähän farmakokineettistä tietoa. Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa itrakonatsolia annettiin 5 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kapseleina, oraaliliuoksena tai laskimoon. Kapseleina ja oraaliliuoksena annetut yksittäiset annokset olivat 1,5–12,5 mg/kg/vrk, joita annettiin kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Laskimoon annettavaa lääkeainetta annettiin joko 2,5 mg/kg kerta-infusiona tai 2,5 mg/kg kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annettavana infuusiona. Kun vuorokausiannos oli sama, kaksi kertaa vuorokaudessa annetusta annoksesta saadut huippupitoisuudet ja alimmat pitoisuudet olivat verrannolliset aikuisille annetusta kerta-annoksesta vuorokaudessa saatuihin pitoisuuksiin. Itrakonatsolin AUC-arvon ja kokonaispuhdistuman ei havaittu olevan merkittävästi iästä riippuvainen, mutta iän ja itrakonatsolin jakautumistilavuuden,  $C_{\max}$ -arvon ja terminaalisen eliminaationopeuden välillä havaittiin olevan heikko yhteys. Itrakonatsolin näennäinen puhdistuma ja jakautumistilavuus vaikuttivat olevan suhteessa painoon.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Itrakonatsoli

Hiirillä, rotilla, marsuilla ja koirilla tehdyt tutkimukset itrakonatsolin akuutista oraalisesta toksisuudesta osoittivat sillä laajan turvallisuusmarginaalin (3–16-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [ $\text{mg/m}^2$ ] perusteella).

Itrakonatsoli ei ole rotilla ja hiirillä primaari karsinogeeni, kun annetut annokset ovat enintään 20 mg/kg (rotilla) ja 80 mg/kg (hiirillä).

Itrakonatsolin prekliiniset tiedot eivät antaneet viitteitä genotoksisuudesta, ensisijaisesta karsinogeenisyydestä tai hedelmällisyyden heikentymisestä. Suurilla annoksilla, jotka olivat rotilla 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk (1- ja 2-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon

pinta-alan perusteella) vaikutuksia todettiin lisämunuaiskuoressa, maksassa ja mononuklearisessa fagosyyttijärjestelmässä, mutta suositusten mukaisessa kliinisessä käytössä merkitys näyttää pieneltä. Käytettäessä suuria annoksia itrakonatsolin todettiin aiheuttavan emoon kohdistuvan toksisuuden, sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden annosriippuvaista lisääntymistä rotilla ja hiirillä. Itrakonatsolin pitkäaikaisen annon jälkeen nuorilla koirilla havaittiin yleistä luuntiheyden alenemista (toksisuutta ei havaittu, kun annokset olivat enintään 20 mg/kg [2-kertainen kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella]), rotilla taas havaittiin luulevyn aktiivisuuden heikkenemistä, suurien luiden zona compactan ohenemista ja luiden haurastumista.

#### Lisääntymistoksisuus

Itrakonatsolin havaittiin aiheuttavan rotille ja hiirille emoon kohdistuvan toksisuuden, sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden annosriippuvaista lisääntymistä, kun annokset olivat 40, 80 ja 160 mg/kg (0,5-, 1- ja 4-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella). Rotilla teratogeenisuus ilmeni vakavina luuston kehityshäiriöinä, hiirillä taas se ilmeni aivotyränä ja suurikielisytenä. Kaniineilla ei todettu teratogeenisia vaikutuksia, kun annos oli enintään 80 mg/kg (4-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin ydin:

hypromelloosi

makrogoli

sokeripelletit (koostuvat maissitärkkelyksestä, puhdistetusta vedestä ja sakkaroosista)

Kapselikuori:

liivate

erytrosiini (E 127)

indigotiinisulfonaatti (E 132)

titaanidioksidi (E 171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

4, 6, 14, 28 ja 60 kapselia. PVC/LDPE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag Oy  
PL 15  
02621 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11191

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.11.2021