

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPORANOX 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Sporanox-oraaliliuosta sisältää 10 mg itrakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml Sporanox-oraaliliuosta sisältää:

400 mg hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä

198 mg sorbitolia

104 mg propyleeniglykolia

0,005 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Valmisteen kuvaus: kirkas, keltainen tai hieman kullanruskea kirsikantuoksuinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sporanox-oraaliliuosta käytetään:

- Suun ja ruokatorven hiivasienitulehduksen hoitoon hiv-positiivisilla potilailla tai muilla immuunivajepotilailla.
- Syvien sieni-infektioiden estohoitoon silloin kun itrakonatsolin voidaan olettaa tehoavan sieni-infektioon ja standardihoitoa pidetään riittämättömänä, potilaille joilla on pahanlaatuisia hematologisia muutoksia tai joille tehdään luuydinsiirto ja joilla voidaan epäillä kehittyvän neutropenia (< 500 solua/mikrolitra). Tällä hetkellä kliiniset tiedot valmisteen tehosta aspergilloosin ennaltaehkäisyssä ovat niukat.

Kansalliset ja paikalliset ohjeet sienilääkevalmisteiden oikeasta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Imeytymisen optimoimiseksi Sporanox-oraaliliuos otetaan tyhjään vatsaan (potilaita kehotetaan olemaan syömättä ainakin tunnin ajan lääkkeen oton jälkeen).

Suun ja ruokatorven kandidoosin hoidossa oraaliliuosta purskutellaan suussa (noin 20 sekuntia) ja sen jälkeen niellään. Suuta ei saa huuhdella nielemisen jälkeen.

- Suun ja ruokatorven kandidoosin hoito: 200 mg (2 mitallista) päivässä mieluummin kahtena, vaihtoehtoisesti yhtenä annoksena viikon ajan. Mikäli vastetta ei todeta viikossa, hoitoa tulee jatkaa vielä viikko.
- Flukonatsolille resistentin suun ja/tai ruokatorven kandidoosin hoito: 100–200 mg (1–2 mitallista) kahdesti päivässä kahden viikon ajan. Mikäli vastetta ei todeta kahdessa viikossa, hoitoa tulee jatkaa vielä toiset kaksi viikkoa. 400 mg päiväannosta ei tulisi käyttää 2 viikkoa pitempään, jos paranemisen merkkejä ei näy.
- Sieni-infektioiden estohoito: 5 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna. Kliinisissä tutkimuksissa estohoito aloitettiin juuri ennen sytostaattihoidon ja yleensä viikkoa ennen kudoksensiirtoa. Lähes kaikki todetut syvät sieni-infektiot esiintyivät potilailla, joiden neutrofiiliarvot olivat laskeneet alle arvon 100 solua/mikrolitra. Hoitoa jatkettiin, kunnes neutrofiiliarvot olivat normalisoituneet (> 1000 solua/mikrolitra).

Neutropeniapotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut farmakokineettiset parametrit osoittivat huomattavia eroja yksilöiden välillä. Veriarvoja tulisi tarkkailla erityisesti potilailla, joilla on gastrointestinaalinen vaurio, ripulia sekä pitkäaikaisten Sporanox-oraaliliuoshoitojen aikana.

Potilaat, joiden maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt

Jos potilaan maha-suolikanavan motiliteetti on häiriintynyt ja potilas saa hoitoa vaikeasteiseen sieni-infektioon tai käyttää sienilääkkeitä estohoitoon, potilasta pitää seurata tarkkaan, ja tarvittaessa on harkittava lääkeainepitoisuuden seuranta, jos se on mahdollista.

Pediatriset potilaat

Sporanox-oraaliliuoksen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Sporanox-oraaliliuoksen käyttöä pediatrisille potilaille ei suositella, ellei odotettavissa olevien hyötyjen ole arvioitu olevan mahdollisia haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4).

Sieni-infektioiden estohoito: lääkkeen tehosta neutropeniaa sairastavilla lapsilla ei ole tietoa. Turvallisuudesta on olemassa rajoitetusti kokemusta annostuksella 5 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät potilaat

Kliiniset tiedot Sporanox-oraaliliuoksen käytöstä iäkkäillä potilailla ovat vähäiset. Sen vuoksi Sporanox-oraaliliuoksen käyttöä suositellaan näille potilaille vain jos odotettavissa olevat hyödyt ovat mahdollisia haittoja suuremmat. Iäkkäiden potilaiden annostusta suositellaan yleensä harkitsemaan tarkoin, koska tämän potilasryhmän maksan, munuaisten ja sydämen toiminta on yleisemmin heikentynyt ja heillä on yleisemmin samanaikaisia sairauksia tai muita lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Suun kautta annosteltavan itrakonatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa. Sen vuoksi Sporanoxia tulee antaa varoen näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Suun kautta annosteltavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa. Joidenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden itrakonatsolialtistus saattaa olla pienempi. Näillä tutkittavilla havaittiin kapselilääkemuodon käytön yhteydessä, että tutkittavien välinen vaihtelu oli suurta (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi Sporanoxia tulee antaa varoen näille potilaille, ja annoksen säätämistä tai lääkityksen vaihtamista toiseen sienilääkkeeseen saattaa olla syytä harkita hoidon kliinisen tehon arvion perusteella.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Sporanox-oraaliliuos on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä itrakonatsolille tai jollekin valmisteen apuaineelle.
- Sporanox-oraaliliuosta ei pidä antaa potilaille, joilla on sydänkammioden toimintahäiriö, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tai joilla on aiemmin todettu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, paitsi kun kyseessä on henkeä uhkaavan tai muun vakavan infektion hoito (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Sporanox-oraaliliuosta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei tila ole henkeä uhkaava (ks. kohta 4.6).
- Sporanox-oraaliliuoksen ja lukuisten CYP3A4:n substraattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Tällaisia ovat:

Analgeetit, anesteetit		
Ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergometriini)		
Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systemisesti käytettävät sienilääkkeet		
Isavukonatsoli		
Matolääkkeet, alkueläinlääkkeet		
Halofantriini		
Systemisesti käytettävät antihistamiinit		
Astemitsoli	Mitsolastiini	Terfenadiini
Antineoplastiset lääkkeet		
Irinotekaani		
Antitromboottiset lääkkeet		
Dabigatraani	Tikagrelori	
Systemisesti käytettävät viruslääkkeet		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)		
Sydän ja verenkiertoelimistö (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, sydänlääkkeet, diureetit)		
Aliskireeni	Dronedaroni	Nisoldipiini
Bepридиili	Eplerenoni	Kinidiini
Disopyramidi	Ivabradiini	Ranolatsiini
Dofetilidi	Lerkanidipiini	Sildenafilfiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
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		
Sisapridi	Domperidoni	Naloksegoli

Lipidipitoisuutta muuttavat lääkkeet		
Lovastatiini	Lomitapidi	Simvastatiini
Psyykenlääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet)		
Lurasidoni	Pimotsidi	Sertindoli
Midatsolaami (suun kautta)	Ketiapiini	Triatsolaami
Urologiset lääkkeet		
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).
Muut lääkkeet ja lääkeaineet		
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).	

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joiden maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt

Jos potilaan maha-suolikanavan motiliteetti on häiriintynyt ja potilas saa hoitoa vaikeasteiseen sieninfektioon tai käyttää sienilääkkeitä estohoitoon, potilasta pitää seurata tarkkaan, ja tarvittaessa on harkittava lääkeainepitoisuuden seuranta, jos se on mahdollista.

Ristiin herkistyminen

Ristiinherkistymisestä itrakonatsolin ja muiden atsolijohdannaisten sienilääkkeiden välillä ei ole tietoa. Sporanox-oraaliliuoksen määräämistä on harkittava tarkoin, jos potilas on yliherkkä muille atsolijohdannaisille.

Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa Sporanox IV -valmisteella (suoneen annettava itrakonatsoli) havaittiin ohimenevää oireetonta vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä.

Itrakonatsolilla on osoitettu negatiivinen inotrooppinen vaikutus, ja Sporanoxin käyttöön liittyvää kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on raportoitu. Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin yleisemmin spontaanisti 400 mg:n päivittäisellä kokonaisannoksella kuin pienempää päiväannosta käyttäneillä, mikä merkitsee sydämen vajaatoiminnan riskin mahdollisesti suurenevan, kun päivittäin käytettävän itrakonatsolin määrä kasvaa.

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, annos ja hoitoaika sekä yksilölliset kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riskitekijät. Näille potilaille tulisi kertoa kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista, varovaisuutta tulisi noudattaa heidän hoidossaan ja heitä tulisi valvoa hoidon aikana kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta. Jos tällaisia oireita tai löydöksiä esiintyy hoidon aikana, Sporanox-hoito tulisi lopettaa.

Itrakonatsolin ja kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (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. Osa näistä potilaista ei ole aiemmin sairastanut maksasairautta. 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 löydöksistä, kuten ruokahaluttomuudesta, pahoinvoinnista, oksentelusta, väsymyksestä, vatsakivusta tai tummasta virtsasta. Näiden potilaiden Sporanox-hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintakokeet tulisi tehdä. Vakavat maksatoksisuustapaukset esiintyivät useimmiten potilailla, joilla oli aiemmin kehittynyt maksasairaus, joita hoidettiin systeemisten indikaatioiden vuoksi, joilla oli muita merkittäviä sairauksia ja/tai saivat samaan aikaan muita maksatoksisia lääkityksiä.

Pediatriiset potilaat

Kliiniset tiedot Sporanox-oraaliliuoksen käytöstä pediatriisille potilaille ovat vähäiset. Sporanox-oraaliliuoksen käyttöä pediatriisille potilaille ei suositella, ellei odotettavissa olevien hyötyjen ole arvioitu olevan mahdollisia haittoja suuremmat.

Iäkkäät potilaat

Kliiniset tiedot Sporanox-oraaliliuoksen käytöstä iäkkäille potilaille ovat vähäiset. Sen vuoksi Sporanox-oraaliliuoksen käyttöä näille potilaille suositellaan vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat mahdollisia haittoja suuremmat. Iäkkäiden potilaiden annostusta suositellaan yleensä harkitsemaan tarkoin, koska tämän potilasryhmän maksan, munuaisten ja sydämen toiminta on yleisemmin heikentynyt ja heillä on yleisemmin samanaikaisia sairauksia tai muita lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annosteltavan itrakonatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa, ja Sporanoxia tulee antaa varoen näille potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin itrakonatsolin käytön aikana. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että kun kirroosia sairastavat potilaat ottivat suun kautta kerta-annoksen itrakonatsolikapseleita, itrakonatsolin eliminaation puoliintumisaika piteni. Tämä suositellaan ottamaan huomioon, kun päätetään aloittaa hoito muilla CYP3A4:n välityksellä metaboloituvilla lääkkeillä.

Jos potilaan maksaentsyymipitoisuus on koholla tai poikkeava tai jos potilas sairastaa aktiivista maksasairautta tai potilaalla on esiintynyt maksatoksisuutta muiden lääkkeiden käytön yhteydessä, Sporanox-hoidosta luopumista suositellaan voimakkaasti, paitsi jos kyseessä on vakava tai hengenvaarallinen tila, jossa hyödyt oletettavasti ovat riskejä suuremmat. Jos potilaalla on aiemmin ollut maksan toiminnan poikkeavuuksia tai muiden lääkkeiden käytön yhteydessä on esiintynyt maksatoksisuutta, potilaan maksan toimintaa suositellaan seuraamaan (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoja. Itrakonatsolialtistus saattaa olla joillakin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pienempi. Näillä tutkittavilla havaittiin kapselilääkemuodon käytön yhteydessä, että tutkittavien välinen vaihtelu oli suurta (ks. kohta 5.2). Tämän lääkkeen käytössä tämän potilasryhmän hoitoon pitää olla varovainen. Annoksen säätämistä tai siirtymistä toisen vaihtoehdoisen sienilääkkeen käyttöön pitää kliinisen tehon arvion perusteella harkita.

Estohoito neutropeniaa sairastavilla potilailla

Kliinisissä tutkimuksissa ripuli oli yleisin haittavaikutus. Gastrointestinaalisen alueen häiriöt saattavat aiheuttaa imeytymisen heikkenemistä ja muuttaa mikrobiologista flooraa jopa sienikasvustolle suotuisaksi. Tällöin on harkittava Sporanox-oraaliliuoshoidon keskeyttämistä.

Vaikeaa neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito

Sporanox-oraaliliuoksen käyttöä suun ja ruokatorven kandidoosin hoidossa ei ole tutkittu vaikeaa neutropeniaa sairastavilla potilailla. Farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi (ks. kohta 5.2) Sporanox-oraaliliuoshoidoa ei suositella aloitettavaksi potilailla, joilla on välitön riski sairastua systeemiseen kandidoosiin.

Kuulon aleneminen

Tilapäistä tai pysyvää kuulon alenemistä on raportoitu itrakonatsolihoitoa käyttäneillä potilailla. Kuulon alenemaan liittyy usein itrakonatsolin 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.

Kystinen fibroosi

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on havaittu vaihtelevuutta plasman itrakonatsolipitoisuuksissa, mikä on johtanut subterapeutisiin pitoisuuksiin. Subterapeuttisen pitoisuuden riski voi olla korkeampi alle 16-vuotiailla. Jos potilas ei saa vastetta Sporanox-oraaliliuos -hoidolle, pitää harkita hoidon vaihtamista laskimonsisäiseen itrakonatsoliin tai vaihtoehtoiseen hoitoon.

Neuropatia

Hoito on keskeytettävä, mikäli ilmaantuu Sporanox-oraaliliuoshoidon mahdollisesti liittyvää neuropatiaa.

Ristiresistenssi

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

Yhteisvaikutusten mahdollisuus

Itrakonatsolin ja tiettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa itrakonatsolin ja/tai sen kanssa samanaikaisesti käytetyn lääkkeen tehoa tai turvallisuutta. Itrakonatsolin käyttö CYP3A4:ää indusoivien lääkeaineiden kanssa saattaa esimerkiksi johtaa plasman subterapeutisiin itrakonatsolipitoisuuksiin ja siten hoidon epäonnistumiseen. Itrakonatsolin käyttö joidenkin CYP3A4:n substraattien kanssa voi lisäksi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa vakaviin ja/tai mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin, kuten QT-ajan pitenemiseen ja kammioperäiseen takyarytmiaan, mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtava kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes). Lääkettä määräävän lääkärin pitää lukea samanaikaisesti käytettävän lääkkeen valmistetiedoista tarkemmat tiedot vakavista tai hengenvaarallisista haittavaikutuksista, jotka

ovat mahdollisia, jos kyseisen lääkkeen pitoisuus plasmassa suurenee. Ks. kohdista 4.3 ja 4.5 lisätietoja samanaikaista käyttöä koskevista suosituksista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia, joiden käyttöä ei suositella tai joiden käytössä suositellaan varovaisuutta, jos niitä käytetään yhdistelmänä itrakonatsolin kanssa.

Vaihdeavuus

Hoidon vaihtamista toiseen Sporanox-kapseleiden ja Sporanox-oraaliliuksen välillä ei suositella, koska oraaliliuosta käytettäessä altistus lääkkeelle on suurempi kuin käytettäessä samansuuruisista annosta kapseleina.

Sporanox-oraaliliuksen apuaineet

Sporanox-oraaliliuos sisältää 7 920 mg sorbitolia per 40 ml annos, joka vastaa 198 mg/ml. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Sporanox-oraaliliuos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 40 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Sporanox-oraaliliuos sisältää 0,2 mg alkoholia (etanolia) per 40 ml annos, joka vastaa 0,005 mg/ml. Alkoholimäärä, jota 40 ml tätä lääkevalmistetta sisältää, vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Sporanox-oraaliliuos sisältää 16 000 mg syklodekstriiniä (syklodekstriinejä) per 40 ml annos, joka vastaa 400 mg/ml. Syklodekstriinit voivat aiheuttaa ruuansulatusvaivoja kuten ripulia. Syklodekstriinien vaikutuksista alle 2-vuotiaisiin lapsiin ei ole riittävästi tietoa. Tämän vuoksi Sporanox-oraaliliuksen riskit ja hyödyt potilaalle pitää arvioida tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.2).

Sporanox-oraaliliuos sisältää 4,2 g propyleeniglykolia per 40 ml annos, joka vastaa 104 mg/ml, eikä sitä saa käyttää raskauden aikana muulloin kuin henkeä uhkaavissa tapauksissa, joissa mahdolliset hyödyt äidille ovat sikiölle aiheutuvia mahdollisia haittoja suuremmat (ks. kohta 4.3). Sporanox-oraaliliuosta ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.6). Yhtäaikainen anto alkoholihydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille. Niiden potilaiden hoitoa on valvottava, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, sillä propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä. Muut tämän metaboliareitin kautta metaboloituvat tai CYP3A4-entsyymien 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 itrakonatsolihoidon päättymisen jälkeen.
- Ei suositella: Lääkkeen käyttöä pitää välttää itrakonatsolihoidon 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, itrakonatsolipitoisuus 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 pieneminen plasmassa voi olla vielä hitaampaa. Tämä on erityisen tärkeää, kun aloitetaan hoito lääkkeillä, joiden metaboliaan itrakonatsoli vaikuttaa. (Ks. kohta 5.2)

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

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus itrakonatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet; mykobakteerilääkkeet		
Isoniatsidi	Ei tutkittu suoraan, mutta isoniatsidi todennäköisesti pienentää	Ei suositella

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus itrakonatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	itrakonatsolipitoisuutta.	
Rifampisiini p.o. 600 mg x 1/vrk	Itrakonatsoli AUC ↓	Ei suositella
Rifabutiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itrakonatsoli C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Ei suositella
Siprofloksasiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itrakonatsoli C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Käytössä oltava varovainen
Erytromysiini 1 g	Itrakonatsoli C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Käytössä oltava varovainen
Klaritromysiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itrakonatsoli C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Käytössä oltava varovainen
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet todennäköisesti pienentävät itrakonatsolipitoisuutta.	Ei suositella
Fenytoiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itrakonatsoli C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroksi-itrakonatsoli C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Ei suositella
Antineoplastiset lääkkeet		
Idelalisibi	Ei tutkittu suoraan, mutta idelalisibi todennäköisesti suurentaa itrakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Systemisesti käytettävät viruslääkkeet		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet oletettavasti suurentavat itrakonatsolipitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Efavirensi 600 mg	Itrakonatsoli C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroksi-itrakonatsoli C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Ei suositella
Nevirapiini p.o. 200 mg x 1/vrk	Itrakonatsoli C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Ei suositella
Kobisistaatti, darunaviiri (tehostettu), elvitegraviiri (ritonaviirilla tehostettu), fosamprenaviiri (ritonaviirilla tehostettu), ritonaviiri, sakinaviiri (ritonaviirilla tehostettu)	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet oletettavasti suurentavat itrakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Itrakonatsolipitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Kalsiumkanavan salpaajat		
Diltiatseemi	Ei tutkittu suoraan, mutta diltiatseemi todennäköisesti suurentaa itrakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus itrakonatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Happovaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet		
Antasidit (alumiini-, kalsium-, magnesium- tai natriumbikarbonaatti), H ₂ -reseptorin salpaajat (esim. simetidiini, ranitidiini), protonipumpun estäjät (esim. lansopratsoli, omepratsoli, rabepratsoli)	Itrakonatsoli C _{max} ↓, AUC ↓	Käytössä oltava varovainen
Hengityselimet: muut hengityselinsairauksien hoitoon käytettävät valmisteet		
Lumakaftori/ivakaftori p.o. 200/250 mg x 2/vrk	Itrakonatsolipitoisuus ↓	Ei suositella
Muut		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu suoraan, mutta mäkikuisma todennäköisesti pienentää itrakonatsolipitoisuutta.	Ei suositella

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

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Analgeetit, anesteetit		
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 _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Oksikodoni i.v. 0,1 mg/kg	Oksikodoni i.v.: AUC ↑ 51 %	Käytössä oltava varovainen
Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systemisesti käytettävät sienilääkkeet		
Isavukonatsoli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa isavukonatsolin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Bedakiliini	Ei tutkittu suoraan, mutta	Ei suositella

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa bedakiliinin pitoisuutta.	
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
Epilepsialäkkeet		
Karbamatsepiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa karbamatsepiinin pitoisuutta.	Ei suositella
Tulehdus- ja reumaläkkeet		
Meloksikaami 15 mg	Meloksikaami C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Käytössä oltava varovainen
Matoläkkeet, alkueläinlääkkeet		
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
Systemisesti käytettävät antihistamiinit		
Astemitsooli, 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
Antineoplastiset lääkkeet		
Irinotekaani	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa irinotekaanin ja sen aktiivisen metaboliitin	Vasta-aiheinen

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	pitoisuutta.	
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 %, AUC ↑ 2,7-kertaiseksi	Ei suositella
Alitretinoiini (suun kautta), bortetsomibi, brentuksimabi-vedotiini, erlotinibi, idelalisibi, imatinibi, nintedanibi, panobinostaati, ponatinibi, ruksolitinibi, sonidegibi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Busulfaani 1 mg/kg 6 tunnin välein	Busulfaani C _{max} ↑, AUC ↑	Käytössä oltava varovainen
Gefitinibi 250 mg	Gefitinibi 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Käytössä oltava varovainen
Antitromboottiset lääkkeet		
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 oltava varovainen
Systemisesti käytettävät viruslääkkeet		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)	Itrakonatsoli voi suurentaa paritapreviirin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, tenofoviirialafenamidifumaraatti	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden	Ei suositella

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
(TAF), tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF)	pitoisuutta.	
Kobisistaatti, elvitegraviiri (ritonaviirilla tehostettu), glekapreviiri/pibrentasviiri, maraviroki, ritonaviiri, sakinaviiri	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Indinaviiri C _{max} ↔, AUC ↑	Käytössä oltava varovainen
Sydän ja verenkiertoelimistö (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, sydänlääkkeet, diureetit)		
Bepридиili, disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, eplerenoni, ivabradiini, lerkanidipiini, nisoldipiini, ranolatsiini, sildenafiliili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Aliskireeni 150 mg	Aliskireeni C _{max} ↑ 5,8-kertaiseksi, AUC ↑ 6,5-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Kinidiini 100 mg	Kinidiini C _{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-kertaiseksi	Vasta-aiheinen
Felodipiini 5 mg	Felodipiini C _{max} ↑ 7,8-kertaiseksi, AUC ↑ 6,3-kertaiseksi	Ei suositella
Riosiguaatti, tadalafiili (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
Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet		
Siklesonidi, salmeteroli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa salmeterolin ja siklesonidin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.	Ei suositella
Budesonidi inhalaationa	Budesonidi inhalaationa C _{max} ↑	Käytössä oltava

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
1 mg:n kerta-annos	65 %, AUC ↑ 4,2-kertaiseksi; budesonidin (muut lääke muodot) pitoisuus ↑	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
Diabeteslääkkeet		
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
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		
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
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
Sirolimuusi (rapamysiini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa sirolimuusin pitoisuutta.	Ei suositella
Siklosporiini, takrolimuusi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa siklosporiinin pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Takrolimuusi i.v. 0,03 mg/kg x 1/vrk	Takrolimuusi i.v. pitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Lipidipitoisuutta muuttavat lääkkeet		
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
Psykenlääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet)		
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 suonteloon 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,	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti	Käytössä oltava varovainen

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
venlafaksiini	suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	
Hengityselimet: muut hengityselinsairauksien hoitoon käytettävät valmisteet		
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
Sukupuolihormonit ja sukupuolielimiin vaikuttavat lääkkeet, muut gynekologiset lääkkeet		
Kabergoliini, dienogesti, ulipristaali	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Urologiset lääkkeet		
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	Vasta-aiheinen yli 75-vuotiaille potilaille, muille ei suositella.

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	pitoisuutta.	
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, imidafensiini, sildenafili (erektiohäiriöiden hoitoon)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Oksibutyyniini 5 mg	Oksibutyyniini C_{max} ↑ 2-kertaiseksi, AUC ↑ 2-kertaiseksi N-desetyylioksibutyyniini C_{max} ↔, AUC ↔ Anto ihon läpi: Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa oksibutyyniinin pitoisuutta ihon läpi tapahtuneen annon jälkeen.	Käytössä oltava varovainen
Muut lääkkeet ja lääkeaineet		
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	Käytössä oltava varovainen

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	suurentaa sinakalseetin pitoisuutta.	

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sporanox-oraaliliuosta ei tule käyttää raskauden aikana lukuun ottamatta henkeä uhkaavia tapauksia, jolloin äidin odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Eläinkokeissa itrakonatsoli on osoittautunut lisääntymistoksiseksi (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Epidemiologiset tiedot altistumisesta Sporanolille 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 teratogeneille. Itrakonatsolin on osoitettu rottamallissa läpäisevän istukan.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sporanox-oraaliliuosta käyttävien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää ehkäisyä. Varmaa ehkäisyä tulee jatkaa Sporanol-hoidon päättymistä seuraaviin kuukautisiin saakka.

Imetys

Äidinmaitoon itrakonatsolia erittyy pieniä määriä. Sporanol-oraaliliuosta ei tule käyttää imetyksen aikana.

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

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Sporanol-oraaliliuoksen käytössä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaniraportoinnissa yleisimmin raportoiduiksi haittavaikutuksiksi tunnistettiin huimaus, päänsärky, makuhäiriöt, hengenahdistus, yskä, vatsakipu, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia, ihottuma ja kuume. Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat allergiset reaktiot, sydämen vajaatoiminta/kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta/keuhkoedeema, haimatulehdus, vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia) ja vakavat ihoreaktiot. Ks. esiintymistiheydet ja muut havaitut haittavaikutukset alaotsikon *Haittavaikutustaulukko* alta. Ks. kohdasta 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset) lisätietoja muista vakavista haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu spontaaniraportointiin sekä Sporanol-oraaliliuoksella tehtyihin kaksoissokkoutettuihin ja avoimiin kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana 889 suunielun ja ruokatorven kandidoosiin hoitoa saanutta potilasta.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin esiintymisfrekvenssin mukaisessa järjestyksessä yleistä asteikkoa käyttäen:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset	
Veri ja imukudos	
<i>Melko harvinainen</i>	leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys*
<i>Tuntematon</i>	seerumitauti, angioneuroottinen turvotus, anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Melko harvinainen</i>	hypokalemia
<i>Tuntematon</i>	hypertriglyseridemia
Hermosto	
<i>Yleinen</i>	huimaus, päänsärky, makuhäiriöt
<i>Melko harvinainen</i>	perifeerinen neuropatia*, parestesiat, hypestesia
Silmät	
<i>Melko harvinainen</i>	näköhäiriöt (kuten kahtena näkeminen ja näön hämärtyminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Melko harvinainen</i>	tinnitus
<i>Tuntematon</i>	tilapäinen tai pysyvä kuulon aleneminen*
Sydän	
<i>Melko harvinainen</i>	sydämen vajaatoiminta
<i>Tuntematon</i>	kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleinen</i>	mahakipu, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia
<i>Melko harvinainen</i>	ummetus
<i>Tuntematon</i>	pankreatiitti
Maksa ja sappi	
<i>Melko harvinainen</i>	maksan vajaatoiminta*, hyperbilirubinemia
<i>Tuntematon</i>	vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia)*
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Yleinen</i>	ihottuma
<i>Melko harvinainen</i>	urtikaria, kutina

<i>Tuntematon</i>	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, äkillinen yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, monimuotoinen punavihoittuma (<i>erythema multiforme</i>), lämpötilan muutoksen aiheuttama ihotulehdus (<i>dermatitis exfoliativa</i>), allerginen suonitulehdus (<i>vasculitis leucocytoclastica</i>), hiustenlähtö, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Melko harvinainen</i>	lihaskipu, nivelkipu
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinainen</i>	kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleinen</i>	kuume
<i>Melko harvinainen</i>	turvotus
Tutkimukset	
<i>Tuntematon</i>	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus

* ks. kohta 4.4

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa luetellaan muut Sporanox-kapseleilla ja laskimoon annettavalla Sporanox-lääkemuodolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät itrakonatsoliin, lukuun ottamatta haittavaikutustermiä Injektiokohdan tulehdus, joka liittyy valmisteeseen antamiseen injektiona.

Infektiot: sinuiitti, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti

Veri ja imukudos: granulositytopenia

Immuunijärjestelmä: anafylaktoidinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hyperglykemia, hyperkalemia, hypomagnesemia

Psykkiset häiriöt: sekavuustila

Hermosto: uneliaisuus, vapina

Sydän: vasemman kammion vajaatoiminta, takykardia

Verisuonisto: hypertensio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoedeema, dysfonia

Ruoansulatuselimistö: maha-suolikanavan häiriöt, ilmavaivat

Maksa ja sappi: hepatiitti, ikterus, maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudos: erytematoottinen ihottuma, liikkahikoilu

Munuaiset ja virtsatiet: munuaisten vajaatoiminta, tiheävirtsaus, virtsankarkailu

Sukupuolielimet ja rinnat: erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: yleistynyt turvotus, kasvojen turvotus, rintakipu, kipu, uupumus, vilunväristykset

Tutkimukset: suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, virtsa-analyysien poikkeavuudet.

Pediatriiset potilaat

Sporanox-oraaliliuoksen turvallisuutta arvioitiin 250 pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 6 kuukautta – 14 vuotta ja jotka osallistuivat viiteen avoimeen kliniseen tutkimukseen. Nämä potilaat saivat vähintään yhden Sporanox-oraaliliuosannoksen sieni-infektioiden estoon tai sammaksen tai systeemisen sieni-infektion hoitoon, mistä saatiin turvallisuustietoja.

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella pediatriisilla potilailla hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia olivat oksentelu (36,0 %), kuume (30,8 %), ripuli (28,4 %), limakalvotulehdus (23,2 %), ihottuma (22,8 %), vatsakipu (17,2 %), pahoinvointi (15,6 %), hypertensio (14,0 %) ja yskä (11,2 %).

Pediatriisilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset ovat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, mutta ilmaantuvuus on pediatriisilla potilailla suurempi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat yleensä olleet yhdenmukaisia tässä itrakonatsolin valmisteyhteenvedossa jo lueteltujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.8).

Hoito

Yliannostustapauksissa hoito on supportiivinen. Itrakonatsoli ei poistu elimistöstä hemodialyysillä. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: J02A C02 (Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset).

Vaikutusmekanismi

Itrakonatsoli estää sienen 14-alfa-demetylaasientsyymiä, mikä johtaa ergosterolin ehtymiseen ja sienen solukalvon synteessin katkeamiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Itrakonatsolin PK/PD-suhteesta, kuten triatsolien PK/PD-suhteesta yleensäkin, tiedetään vähän ja tilannetta vaikeuttaa sienilääkkeiden farmakokinetiikan vähäinen tuntemus.

Resistenssimekanismi(t)

Sienien atsoliresistenssi näyttää kehittyvän hitaasti ja on usein monien geneettisten mutaatioiden tulos. Tunnettuja mekanismeja ovat

- ERG11:n yliexpressio. ERG11 on geeni joka koodaa 14-alfa-demetylaasia (kohde-entsyymi)
- ERG11:n pistemutaatiot, jotka johtavat 14-alfa-demetylaasin heikentyneeseen affiniteettiin itrakonatsolille
- lääkkeen kuljettajien yliexpressio, joka johtaa itrakonatsolin lisääntyneeseen ulospumpaukseen (ns. effluksi) sienisolusta (eli itrakonatsolin poistamiseen kohteestaan)
- ristiresistenssi. *Candida*-lajeilla on havaittu ristiresistenssiä atsoliryhmään kuuluvien lääkeaineiden välillä, vaikka yhteen tähän lääkeryhmään kuuluvaan lääkkeeseen kohdistuva resistenssi ei välttämättä merkitse resistenssiä muille atsoliryhmän lääkkeille.

Raja-arvot

Sienille ei ole määritelty itrakonatsolin raja-arvoja EUCAST-menetelmillä (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

CLSI-menetelmillä (Clinical and Laboratory Standards Institute) itrakonatsolin raja-arvot on sieni-infektioista määritelty ainoastaan *Candida*-lajeille. CLSI:n mukaiset raja-arvot ovat: vastustuskyvytön $\leq 0,125$ mg/l ja resistentti ≥ 1 mg/l.

Hankitun resistenssin prevalenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti tiettyjen lajien kohdalla. Paikallistieto resistenssistä on toivottavaa erityisesti silloin, kun hoidetaan vakavia infektioita. Asiantuntijoiden näkemyksiä tulisi kuulla, kun resistenssin prevalenssi tietyllä alueella on sellainen, että lääkkeen käytettävyys on ainakin joidenkin infektioiden kohdalla kyseenalainen.

Sienien herkkyys itrakonatsolille *in vitro* riippuu inokulaatin koosta, inkubaatiolämpötilasta, sienien kasvuvaiheesta ja käytettävästä kasvatusalustasta ja siksi itrakonatsolin pienin estävä lääkepitoisuus (MIC) voi vaihdella laajasti. Seuraavassa taulukossa kuvattu herkkyys perustuu pitoisuudelle MIC₉₀ < 1 mg itrakonatsolia/l. Herkkyiden *in vitro* ja kliinisen tehon välillä ei ole korrelaatiota.

Yleisesti herkät lajit
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia</i> (aiemmin <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporium spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>

Lajit, joiden kohdalla resistenssi voi muodostaa ongelman
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Luonnostaan resistentit organismit
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>
¹ Näitä organismeja saatetaan tavata potilailla, jotka ovat palanneet Euroopan ulkopuolelle ulottuneelta matkalta. ² <i>Aspergillus fumigatus</i> ksen itrakonatsolille resistenttejä kantoja on raportoitu. ³ Herkkyys luontaisesti keskinkertainen.

Pediatriset potilaat

Itrakonatsolioraaliliuoksen siedettävyyttä ja turvallisuutta sieni-infektioiden estohoidossa tutkittiin avoimessa, kontrolloimattomassa, vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 103 neutropeniaa sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 0–14-vuotiaita (mediaani 5 vuotta). Useimmille potilaille (78 %) tehtiin allogeeninen luuydinsiirto pahanlaatuisen veritaudin vuoksi. Kaikki potilaat saivat itrakonatsolioraaliliuosta 5 mg/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna annoksena. Varsinaista johtopäätöstä hoidon tehosta ei voitu tutkimusasetelman vuoksi tehdä. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden katsottiin varmasti tai mahdollisesti liittyneen itrakonatsoliin olivat oksentelu, maksan toiminnan poikkeavuudet ja vatsakipu.

5.2 Farmakokinetiikka

Itrakonatsoli

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Itrakonatsolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,5 tunnissa oraaliliuoksen ottamisen jälkeen. Koska itrakonatsolin farmakokinetiikka on epälineaarinen, se kertyy toistuvassa annossa plasmaan. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan yleensä noin 15 päivän kuluessa, jolloin C_{max} - ja AUC-arvot ovat 4-7-kertaiset verrattuna kerta-annokseen. Vakaan tilan C_{max} -arvo, noin 2 µg/ml saavutetaan suun kautta otetuilla annoksilla 200 mg kerran vuorokaudessa. 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 saturoituu.

Imeytyminen

Itrakonatsoli imeytyy nopeasti suun kautta otettuna. Itrakonatsolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,5 tunnissa tyhjään mahaan otetun oraaliliuoksen jälkeen. Itrakonatsolilla todettu absoluuttinen hyötyosuus on noin 55 % ruokailun yhteydessä otettuna ja se suurenee noin 30 % kun oraaliliuos otetaan paastotilassa. Oraaliliuoksesta saatava itrakonatsolialtistus on suurempi kuin samasta annoksesta kapselimuotoa (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 laajaan jakautumiseen kudoksiin: keuhkoissa, munuaisissa, maksassa, luissa, mahassa, pernassa ja lihaksissa pitoisuuksien todettiin olevan 2–3 kertaa suurempia kuin vastaavat pitoisuudet plasmassa, ja kertymä keratiinikudoksiin, etenkin ihoon, on jopa neljä kertaa suurempi. Aivo-selkäydinnesteessä pitoisuudet ovat huomattavasti pienemmät kuin plasmassa, mutta teho aivo-selkäydinnesteessä olevia infektioita vastaan on kuitenkin osoitettu.

Biotransformaatio

Itrakonatsoli metaboloituu suurelta osin maksassa useiksi metaboliiteiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 on tärkein itrakonatsolin metaboliaan osallistuva entsyymi. Yksi merkittävimmistä metaboliiteista on hydroksi-itrakonatsoli, jolla on itrakonatsoliin verrattava antimykoottinen teho *in vitro*. Tämän metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin kaksinkertaiset itrakonatsoliin verrattuna.

Eliminaatio

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

Keratiinikudoksessa olevan itrakonatsolin uudelleenjakaantuminen näyttää olevan vähäistä, itrakonatsolin eliminaatio 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 vajaatoiminta

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_{max} -arvon pieneminen (47 %) ja eliminaation puoliintumisajan pidentyminen kaksinkertaiseksi (37 ± 17 tuntia vs 16 ± 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 vajaatoiminta

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vain rajoitetusti 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 CrCl 50–79 ml/min), keskivaikeaa (määritelmä tässä tutkimuksessa CrCl 20–49 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (määritelmä tässä tutkimuksessa CrCl < 20 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 vajaatoiminta) ja 40 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) 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).

Pediatriset potilaat

Neutropeniaa sairastavilla lapsilla (iältään 6 kuukautta– 14 vuotta) on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta, joissa itrakonatsolioraaliliuosta annettiin annoksina 5 mg/kg kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Vanhempien lasten (6–14-vuotiaiden) altistus itrakonatsolille oli jonkin verran suurempi kuin pienempien lasten altistus. Kaikilla lapsilla saavutettiin efektiivinen itrakonatsolipitoisuus plasmassa 3–5 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja se säilyi koko hoidon ajan.

Hydroksipropyyli-β-syklodekstriini

Itrakonatsolin liukoisuutta parantavana aineena oraaliliuoksessa käytettävän hydroksipropyyli-β-syklodekstriinin hyötyosuus on keskimäärin alle 0,5 % ja samankaltainen kuin hydroksipropyyli-β-syklodekstriinin yksin. Tämä alhainen hydroksipropyyli-β-syklodekstriinin oraalinen hyötyosuus ei muutu ruuan vaikutuksesta ja on samankaltainen kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen.

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 [mg/m²] 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 lisämunuaiskuoreissa, maksassa ja mononukleaarissa 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.

Hydroksipropyli-β-syklodekstriini

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa (annoksilla 80 mg/kg/vrk [2-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella]) hydroksipropyli-β-syklodekstriini aiheutti paksusuolen adenokarsinomia ja haiman eksokriinisen osan adenokarsinomia. Näitä löydöksiä ei havaittu vastaavassa hiirillä tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa. Paksusuolen adenokarsinomien kliininen merkitys on pieni, eikä haiman eksokriinisen osan adenokarsinomien muodostusta aiheuttavalla mekanismilla katsota olevan merkitystä ihmisille.

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 suurikielisyytenä. Kaniineilla ei todettu teratogeenisiä 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

Hydroksipropyli-β-syklodekstriini, nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön) E420, propyleeniglykoli, keinotekoinen kirsikan aromiaine 1 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E1520 ja etanolia), keinotekoinen kirsikan aromiaine 2 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E1520), keinotekoinen karamelliaromi, natriumsakkariini, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH-säätelyyn), puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä 1 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

150 ml. Ruskea lasipullo, jossa lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki ja LDPE-tiivisterengas. Mukana 10 millilitran lääkemitta.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvasulkimella suljettu Sporanox-oraaliliuospullo avataan seuraavasti: paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja kierrä sitä samanaikaisesti vastapäivään. Sporanox-oraaliliuospakkaus sisältää mittamukin. Käytä mittamukia samoin päin kuin se on kiinnitetty pulloon. Varmista, että mukin mitta-asteikkopuoli (mukin pienempi osa) on

yläpuolella; muki tämä osa täytetään. Muki on oikeinpäin, kun sivuilla olevat nuolet osoittavat ylöspäin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
PL 15
02621 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12546

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.09.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2021