

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPORANOX 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Sporanox-oraaliliuosta sisältää 10 mg itrakonatsolia.

Sorbitoli E 420 (190 mikrolitraa/ml)

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 kehoitetaan 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 sytostaattihoitoa ja yleensä viikkoa ennen kudoksensiirtoa. Lähes kaikki todetut syvät sieni-infektiot esiintyivät potilailla, joiden neutrofiliarvot olivat laskeneet alle arvon 100 solua/mikrolitra. Hoitoa jatkettiin kunnes neutrofiliarvot 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-oraaliliuoshoidojen 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 seurantaa, jos se on mahdollista.

Lapset

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 (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 itraconatsolin 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 itraconatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa. Joidenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden itraconatsolialtistus 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.

4.3 Vasta-aiheet

Sporanox-oraaliliuos on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä itraconatsolille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Sporanox-oraaliliuoksen ja lukuisten CYP3A4:n substraattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Sporanox-oraaliliuosta ei saa antaa potilaille, joilla on sydänkammioiden 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).

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 sieni-infektioon tai käyttää sienilääkkeitä estohoitoon, potilasta pitää seurata tarkkaan, ja tarvittaessa on harkittava lääkeainepitoisuuden seuranta, jos se on mahdollista.

Ristiin herkistyminen

Ristiin herkistymisestä 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 lääkäriille 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.

Lapset

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 itraconatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa, ja Sporanoxia tulee antaa varoen näille potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin itraconatsolin käytön aikana. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että kun kirroosia sairastavat potilaat ottivat suun kautta kerta-annoksen itraconatsolikapseleita, itraconatsolin 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 itraconatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa. Itraconatsolialtistus 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 vaihtoehtoisen 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 alenemista on raportoitu itrakonatsolihoitoa käyttäneillä potilailla. Kuulon alenemaan liittyi 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.

Neuropatia

Hoito on keskeytettävä, mikäli ilmaantuu Sporanox-oraaliliuoshoitoon 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. kohdasta 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.

Vaihdettavuus

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

Sporanox-oraaliliuos sisältää sorbitolia eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Itrakonatsoli metaboloituu pääosin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Muut aineet, joilla on sama metaboliareitti tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, saattavat vaikuttaa itrakonatsolin farmakokinetiikkaan. Itrakonatsoli saattaa vastaavasti muuttaa muiden aineiden farmakokinetiikkaa, jos niiden metaboliareitti on sama. Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-glykoproteiinin estäjä. Jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, kyseisen lääkkeen valmistetiedoista suositellaan tarkistamaan sen metaboliareitti sekä mahdollinen annosmuutostarve.

Lääkkeet, jotka saattavat pienentää itrakonatsolipitoisuutta plasmassa

Itrakonatsolin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymien induktorien samanaikainen käyttö saattaa pienentää itrakonatsoli- ja hydroksi-itrakonatsolialtistusta siinä määrin, että teho saattaa heiketä. Esimerkkejä ovat

- bakteerilääkkeet: isoniatsidi, rifabutiini (ks. myös kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa), rifampisiini

- kouristuksia estävät lääkkeet: karbamatsepiini (ks. myös kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa), fenobarbitaali, fenytoiini
- viruslääkkeet: efavirensi, nevirapiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja itrakonatsolin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella. Näiden lääkkeiden käyttöä suositellaan välttämään kaksi viikkoa ennen itrakonatsolihoitoa ja itrakonatsolihoidon aikana, paitsi jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin itrakonatsolin tehon heikkenemisen riski. Samanaikaisessa käytössä suositellaan seuraamaan antifungaalista tehoa ja suurentamaan itrakonatsoliannosta siten kuin se katsotaan tarpeelliseksi.

Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa itrakonatsolipitoisuutta plasmassa

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa itrakonatsolialtistusta. Esimerkkejä ovat

- bakteerilääkkeet: siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini
- viruslääkkeet: ritonaviirilla tehostettu darunaviiri, ritonaviirilla tehostettu fosamprenaviiri, indinaviiri (ks. myös kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa), ritonaviiri (ks. myös kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa) ja telapreviiri.

Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä itrakonatsolioraaliliuoksen kanssa suositellaan varovaisuutta. Jos potilaan on välttämätöntä käyttää itrakonatsolia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, itrakonatsolin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitkittymisen oireita ja löydöksiä suositellaan seuraamaan tarkoin ja pienentämään itrakonatsoliannosta siten kuin se katsotaan tarpeelliseksi. Plasman itrakonatsolipitoisuus suositellaan määrittämään, jos se on tarkoituksenmukaista.

Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa

Itrakonatsoli ja sen pääasiallinen metaboliitti hydroksi-itrakonatsoli voivat estää CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa, ja ne voivat estää P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa lääkeaineiden kuljetusta. Tämän vuoksi itrakonatsolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tällaisten lääkkeiden ja/tai niiden aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa. Itrakonatsoli voi suurentaa muiden lääkkeiden AUC-arvon jopa 11-kertaiseksi. Tällaista on todettu, kun suun kautta otetun midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) kanssa on annettu samaan aikaan 200 mg itrakonatsolia vuorokaudessa. Plasman pitoisuuksien tällainen suureneminen todennäköisesti voimistaa tai pidentää näiden lääkkeiden terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia. CYP3A4:n välityksellä metaboloituvat lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, saattavat olla vasta-aiheisia itrakonatsolin käytön yhteydessä, koska yhdistelmäkäytöstä saattaa aiheutua kammioperäistä takykardiaa, mukaan lukien mahdollisesti kuoleman johtavaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa (torsades de pointes). Täysi estovaikutus saadaan vasta, kun on saavutettu itrakonatsolin vakaa tila, johon Sporanox-oraaliliuosta käytettäessä kuluu noin 15 vuorokautta (ks. kohta 5.2). Kun hoito lopetetaan, itrakonatsolipitoisuus pienenee annoksesta ja hoidon kestosta riippuen 7–14 vuorokauden kuluessa lähes määritysrajan alapuolelle. Jos potilaalla on maksakirroosi tai potilas käyttää CYP3A4:n estäjiä, pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä vielä tätä hitaammin. Tämä on tärkeää erityisesti, jos aloitetaan hoito lääkkeillä, joiden metaboliaan itrakonatsoli vaikuttaa.

Lääkkeet, joiden kanssa itrakonatsolilla on yhteisvaikutuksia, luokitellaan seuraavasti: vasta-aiheiset, ei suositella ja käyttö varoen. Yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käytössä on huomioitava pitoisuuden suurenemisen määrä sekä turvallisuusprofiili. Lueteltuihin lääkkeisiin liittyvien yhteisvaikutusten mahdollisuutta arvioitiin ihmisillä tehtyjen itrakonatsolin farmakokinetiikkaa koskeneiden tutkimusten ja/tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) farmakokinetiikkaa koskeneiden tutkimusten ja/tai *in vitro* -tietojen perusteella:

- Vasta-aiheet: lääkettä ei saa missään tilanteessa käyttää yhdessä itrakonatsolin kanssa eikä kahteen viikkoon itrakonatsolihoitoa lopettamisen jälkeen.
- Ei suositella: lääkkeen käyttöä suositellaan välttämään itrakonatsolihoitoa aikana ja kahden viikon ajan itrakonatsolihoitoa lopettamisen jälkeen, paitsi jos hyödyt ovat haittavaikutusten mahdollisesti lisääntyviä riskejä suuremmat. Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen voimistuneiden tai pitkittyneiden vaikutusten tai haittavaikutusten oireita ja löydöksiä suositellaan seuraamaan kliinisesti sekä pienentämään sen annosta tai keskeyttämään hoitoa siten, kuin katsotaan tarpeelliseksi. Pitoisuudet plasmassa suositellaan määrittämään, jos se on tarkoituksenmukaista.
- Käyttö varoen: jos lääkettä käytetään yhdessä itrakonatsolin kanssa, potilaan tarkkaa seurantaa suositellaan. Yhteiskäytössä suositellaan, että potilasta seurataan tarkoin yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen voimistuneiden tai pitkittyneiden vaikutusten tai haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja sen annosta pienennetään siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Pitoisuudet plasmassa suositellaan määrittämään, jos se on tarkoituksenmukaista.

Esimerkkejä lääkkeitä, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa. Lääkkeet esitetään lääkeluokittain, ja annetaan ohjeita niiden yhteiskäytöstä itrakonatsolin kanssa:

Lääkeluokka	Vasta-aiheet	Ei suositella	Käyttö varoen
Alfasalpaajat		tamsulosiini	
Analgeetit		fentanyl	alfentaniili, laskimoon ja kielen alle annettava buprenorfiini, oksikodoni, metadoni ^c , sufentaniili
Rytmihäiriölääkkeet	disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, kinidiini		digoksiini
Bakteerilääkkeet	telitromysiini vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla	rifabutiini ^a	telitromysiini
Antikoagulantit ja antitromboottiset lääkkeet	dabigatrani, tikagrelori	apiksabaani, rivaroksabaani	kumariinit, silostatsoli
Kouristuksia estävät lääkkeet		karbamatsepiini ^a	
Diabeteslääkkeet			repaglinidi, saksagliptiini
Matolääkkeet ja alkueläimiin vaikuttavat lääkkeet	halofantriini		pratsikvanteli
Antihistamiinit	mitsolastiini,	ebastiini	bilastiini

Lääkeluokka	Vasta-aiheet	Ei suositella	Käyttö varoen
	terfenadiini		
Migreenilääkkeet	ergotalkaloidit, kuten dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini), ergotamiini, metyyliergometriini (metyyliergonoviini)	eletriptaani	
Syöpälääkkeet	irinotekaani	aksitinibi, dabrafenibi, dasatinibi, ibrutinibi, lapatinibi, nilotinibi, sunitinibi, trabektediini	bortetsomibi, busulfaani, dosetakseli, erlotinibi, gefitinibi, imatinibi, iksabepiloni, ponatinibi, trimetreksaatti, vinka-alkaloidit
Psykoosilääkkeet, ahdistuneisuuslääkkeet ja unilääkkeet	lurasidoni, suun kautta otettava midatsolaami, pimotsidi, ketiapiini, sertindoli, triatsolaami		alpratsolaami, aripipratsoli, brotitsolaami, buspironi, haloperidoli, laskimoon annettava midatsolaami, perospironi, risperidoni
Viruslääkkeet		simepreviiri	maraviroki, indinaviiri ^b , ritonaviiri ^b , sakinaviiri
Beetasalpaajat			nadololi
Kalsiumkanavan salpaajat	bepридиili, lerkaniidiipiini, nisoldipiini	felodipiini	muut dihydropyridiinit, verapamiili
Sydän- ja verisuonilääkkeet, sekalaiset	aliskireeni, ivabradiini, ranolatsiini	riosiguaatti	bosentaani
Diureetit	eplerenoni		
Ruuansulatuskanavan lääkkeet	sisapridi domperidoni		aprepitantti
Immuunisalpaajat		siklesonidi, everolimuusi, temsirolimuusi	budesonidi, siklosporiini, deksametasoni,

Lääkeluokka	Vasta-aiheet	Ei suositella	Käyttö varoen
			flutikasoni, metyyliprednisoloni, rapamysiini (tunnetaan myös nimellä sirolimuusi), takrolimuusi
Lipidejä säätelevät lääkkeet	lovastatiini, simvastatiini	atorvastatiini	
Hengityselinlääkkeet		salmeteroli	
SSRI-lääkkeet, trisykliset ja niiden sukuiset masennuslääkkeet			reboksetiini
Urologiset lääkkeet	darifenasiini, fesoterodiini (keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat), sildenafilfiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon), solifenasiini (vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat), vardenafiili (yli 75- vuotiaat miehet)	tolterodiini, vardenafiili (75- vuotiaat ja nuoremmat miehet)	fesoterodiini. oksibutyniini, sildenafilfiili (erektiohäiriöiden hoitoon), solifenasiini, tadalafiili
Muut	kolkisiini (munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat)	kolkisiini	alitreinoini (suun kautta otettava lääkemuoto), sinakalseetti,tolvaptaani

^a Ks. myös kohta Lääkkeet, jotka saattavat pienentää itrakonatsolipitoisuutta plasmassa

^b Ks. myös kohta Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa itrakonatsolipitoisuutta plasmassa

^c Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) on raportoitu

Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa pienentää

Itrakonatsolin ja tulehduskipulääke meloksikaamin samanaikainen käyttö saattaa pienentää meloksikaamipitoisuutta plasmassa. Jos meloksikaamia käytetään yhdessä itrakonatsolin kanssa, käytössä suositellaan noudattamaan varovaisuutta sekä seuraamaan meloksikaamin tehon mahdollista heikkenemistä ja muuttamaan annosta tarvittaessa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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 Sporanoxille 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 osoitettu rottamallissa läpäisevän istukan.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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

Sporanox-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/kongestiivinen 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 varotoimet) lisätietoja muista vakavista haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu spontaaniraportointiin sekä Sporanox-oraaliliuksella 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, trombositopenia
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 kudos	
<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

Psyykkiset 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 laktatidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, virtsa-analyysien poikkeavuudet.

Pediatriset potilaat

Sporanox-oraaliliuoksen turvallisuutta arvioitiin 250 pediatrisella 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 pediatriassa 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 %). Pediatriassa potilailla esiintyneet haittavaikutukset ovat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, mutta ilmaantuvuus on pediatriassa potilailla suurempi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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 itraconatsolin valmisteyhteenvedossa jo lueteltujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.8).

Hoito

Yliannostustapauksissa hoito on supportiivinen. Lääkehiiltä voidaan antaa, jos se katsotaan aiheelliseksi. Itraconatsoli ei poistu elimistöstä hemodialyysillä. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Itraconatsoli estää sienen 14 α -demetylaasientsyymiä, mikä johtaa ergosterolin ehtymiseen ja sienen solukalvon synteesin katkeamiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Resistenssimekanismit

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

- ERG11:n yliekspressio. ERG11 on geeni joka koodaa 14-alfa-demetylaasia (kohde-entsyymi)
- ERG11:n pistemutaatiot, jotka johtavat 14-alfa-demetylaasin heikentyneeseen affiniteettiin itrakonatsolille
- lääkkeen kuljettajien yliekspressio, joka johtaa itrakonatsolin lisääntyneeseen ulospumppaukseen (ns. effluksi) sienisoluista (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, sienen 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. Herkkyyden *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>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</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 *Aspergillus fumigatus*en 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 plasmassa. 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, haimassa 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.

Metabolia

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 pieneneminen (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 pitkäaikaikäkäytöstä 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-profilissa.

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 % (keskivaikea munuaisten vajaatoiminta) ja 40 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) pienempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden itrakonatsolin pitkäaikaikäkäytöstä 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.

Hydroksipropyli-beeta-syklodekstriini

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Itrakonatsoli

Itrakonatsolin ei-kliiniset tiedot eivät antaneet viitteitä genotoksisuudesta, ensisijaisesta karsinogeenisyydestä tai hedelmällisyyden heikentymisestä. Suurilla annoksilla vaikutuksia todettiin lisämunuaiskuoressa, maksassa ja mononukleaarisessa 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, rotilla taas luulevyn aktiivisuuden heikkenemistä, suurien luiden zona compactan ohenemista ja luiden haurastumista.

Hydroksipropyli-beeta-syklodekstriini

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa hydroksipropyli-beeta-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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyli-beeta-syklodekstriini, nestemäinen sorbitoli E 420, propyleeniglykoli, keinotekoinen kirsikan aromiaine 1 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E 1520 ja etikkahappoa E 260), keinotekoinen kirsikan aromiaine 2 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E 1520 ja maitohappoa E 270), keinotekoinen karamelliaromi, natriumsakkariini, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH-säätelyyn), puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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 varotoimet 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; mukin tämä osa täytetään. Muki on oikeinpäin, kun sivuilla olevat nuolet osoittavat ylöspäin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisalandie 2, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12546

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.09.1997 / 01.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2017