

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sporanox 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg itraconatsolia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan: Sakkarooosi
Yksi kapseli sisältää 154–176 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, sininen läpikuultamaton yläosa ja vaaleanpunainen läpinäkyvä alaosa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

Kansalliset ja paikalliset ohjeet sienilääkevalmisteiden oikeasta käytöstä on huomioitava.

4.2. Annostus ja antotapa

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

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

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

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

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

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

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

Systeemiset sieni-infektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon keskimääräinen kesto¹</i>	<i>Huomioitavaa</i>
Aspergilloosi	200 mg kerran vrk:ssa	2–5 kuukautta	Suurena annosta 200 mg:aan kaksi

			kertaa vrk:ssa invasiivisessa tai laajalti levinneessä taudissa.
Kandidiaasi	100–200 mg kerran vrk:ssa	3 viikkoa – 7 kuukautta	Suurena annosta 200 mg:aan kaksi kertaa vrk:ssa invasiivisessa tai laajalti levinneessä taudissa.
Kryptokokkoosi muualla kuin aivokalvoissa	200 mg kerran vrk:ssa	2 kuukautta – 1 vuosi	
Kryptokokkimeningiitti	200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	2 kuukautta – 1 vuosi	Ylläpitohoito: ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.
Histoplasmoosi	200 mg kerran vrk:ssa – 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	8 kuukautta	
Blastomykoosi	100 mg kerran vrk:ssa – 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa	6 kuukautta	
Lymfokutaaninen ja kutaaninen sporotrikoosi	100 mg kerran vrk:ssa	3 kuukautta	
Parakokkidioidomykoosi	100 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	Tietoja Sporanox-kapseleiden tehosta parakokkidioidomykoosin hoidossa HIV-infektiota sairastavilla ei ole.
Kromomykoosi	100–200 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	
¹ Hoidon kesto tulee sovittaa kliinisen vasteen mukaan			

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

4.3. Vasta-aiheet

- Sporanox-hoito on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä itrakonatsolille tai valmisteen jollekin apuaineelle.
- Monien CYP3A4-substraattien samanaikainen käyttö Sporanoxin kanssa on vasta-aiheista. Itrakonatsolin samanaikaisesta käytöstä aiheutuva näiden lääkkeiden pitoisuuden suureneminen

plasmassa saattaa voimistaa tai pidentää sekä terapeuttista vaikutusta että haittavaikutuksia siinä määrin, että mahdollisesti vakavia tilanteita saattaa ilmaantua. Joidenkin näiden lääkkeiden suurentunut pitoisuus plasmassa saattaa aiheuttaa esimerkiksi QT-ajan pitenemistä ja ventrikulaarista takyarytmiaa, kuten mahdollisesti kuolemaan johtavan rytmihäiriön, kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes). Tarkemmat esimerkit esitetään kohdassa 4.5.

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiin herkistyminen

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

Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

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

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

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

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Hyvin harvoissa tapauksissa Sporanox-hoidon aikana on esiintynyt vakavaa maksatoksisuutta, joista osassa on ollut kyse äkillisestä kuolemaan johtaneesta maksan toimintahäiriöstä. Vakavat maksatoksisuustapaukset esiintyivät useimmiten potilaille, joilla oli aiemmin kehittynyt maksasairaus, joita hoidettiin systeemisten infektioiden vuoksi, joilla oli muita merkittäviä sairauksia ja/tai saivat samaan

aikaan muita maksatoksisia lääkityksiä. Osalla näistä potilaista ei ollut maksasairauden riskitekijöitä. Osa tapauksista on todettu ensimmäisen hoitokuukauden aikana, jotkut jo ensimmäisen viikon aikana.

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

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

Vähentynyt mahan happoisuus

Sporanox-kapseleiden sisältämän itraconatsolin imeytyminen huononee, kun mahan happoisuus vähenee. Jos potilaan mahan happoisuus on vähentynyt, Sporanox suositellaan ottamaan happoja sisältävän juoman (esim. [ei kevyt] kolajuoma) kanssa riippumatta siitä, johtuuko mahan vähentynyt happoisuus sairaudesta (esim. aklorhydria) vai samanaikaisesta lääkähoidosta (esim. mahan happoisuutta vähentävien lääkkeiden käyttö). Antifungaalista aktiivisuutta on seurattava ja itraconatsoliannosta on suurennettava, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kuulon aleneminen

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

Immuunivajepotilaat

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

Potilaat, joilla on henkeä välittömästi uhkaavia systeemisiä sieni-infektioita

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

AIDS-potilaat

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

Kystinen fibroosi

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

Neuropatia

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

Hiilihydraattiainenvaihdunnan häiriöt

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

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.

Valmisteen vaihdettavuus

Potilaan hoidon vaihtamista Sporanox-kapseleiden ja Sporanox-oraaliliuoksen välillä lääkemudosta toiseen ei suositella, koska altistus lääkkeelle on oraaliliuosta käytettäessä suurempi kuin kapseleita käytettäessä, kun lääkkeen annostus on sama.

Yhteisvaikutusten mahdollisuus

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Muut tämän metaboliareitin kautta metaboloituvat tai CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta muuttavat lääkeaineet saattavat vaikuttaa itrakonatsolin farmakokinetiikkaan. Itrakonatsoli saattaa vastaavasti muuttaa muiden tämän metaboliareitin kautta metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaa. Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-glykoproteiinin estäjä. Muita lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä suositellaan tarkistamaan samanaikaisesti käytetyn lääkkeen valmistetiedoista sen metaboliareitti ja mahdollinen annosmuutostarve.

Plasman itrakonatsolipitoisuutta mahdollisesti pienentävät lääkkeet

Mahan happoisuutta vähentävät lääkkeet (esim. happoja neutraloivat lääkkeet, kuten alumiinihydroksidi, tai hapon eritystä estävät lääkkeet, kuten H₂-reseptorin salpaajat ja protonipumpun estäjät) vähentävät

itrakonatsolin imeytymistä itrakonatsolikapseleista. Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä itrakonatsolikapseleiden kanssa suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

- Itrakonatsoli suositellaan ottamaan happoja sisältävän juoman (esim. [ei kevyt] kolajuoma) kanssa, jos sitä käytetään samanaikaisesti mahalaukun happoisuutta vähentävien lääkkeiden kanssa.
- Happoja neutraloivat lääkkeet (esim. alumiinihydroksidi) suositellaan ottamaan vähintään 1 tunti ennen Sporanox-kapseleiden ottamista tai 2 tuntia Sporanox-kapseleiden ottamisen jälkeen.
- Samanaikaisessa käytössä suositellaan seuraamaan antifungaalista tehoa ja suurentamaan itrakonatsoliannosta, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Itrakonatsolin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusoijien kanssa saattaa vähentää itrakonatsolin ja hydroksyyli-itrakonatsolin hyötyosuutta siinä määrin, että teho saattaa heikentyä. Esimerkkejä ovat:

- bakteerilääkkeet: isoniatsidi, rifabutiini (ks. myös jäljempänä kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa), rifampisiini
- epilepsialääkkeet: karbamatsepiini (ks. myös jäljempänä kohta Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa), fenobarbitaali, fenytoiini
- viruslääkkeet: efavirensi, nevirapiini

Voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusoijien ja itrakonatsolin samanaikaista käyttöä ei tämän vuoksi suositella. Näiden lääkkeiden käyttöä suositellaan välttämään 2 viikkoa ennen itrakonatsolihoitoa ja itrakonatsolihoiton aikana, elleivät hyödyt ole itrakonatsolin tehon mahdollisen heikkenemisen riskiä suuremmat. Samanaikaisessa käytössä suositellaan seuraamaan antifungaalista tehoa ja suurentamaan itrakonatsoliannosta siten kuin katsotaan tarpeelliseksi.

Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa plasman itrakonatsolipitoisuutta

Voimakkaat CYP3A4-estäjät saattavat suurentaa itrakonatsolin hyötyosuutta. Esimerkkejä ovat:

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

Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä itrakonatsolikapseleiden kanssa suositellaan noudattamaan varovaisuutta. Jos potilaan on välttämätöntä käyttää itrakonatsolia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa, itrakonatsolin farmakologisten vaikutusten voimistumiseen tai pitkittymiseen viittaavia oireita ja löydöksiä suositellaan seuraamaan tarkoin ja pienentämään itrakonatsoliannosta siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Itrakonatsolipitoisuus plasmassa suositellaan määrittämään, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa

Itrakonatsoli ja sen pääasiallinen metaboliitti hydroksi-itrakonatsoli saattavat estää CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa ja estää lääkeaineiden kuljettajan P-glykoproteiinin toimintaa, jolloin näiden lääkkeiden ja/tai niiden aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua tai näiden lääkkeiden sekä terapeuttiset vaikutukset että haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden käyttö itrakonatsolin kanssa saattaa olla vasta-aiheista, koska yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa ventrikulaarista takyarytmiaa, kuten mahdollisesti kuolemaan johtavaa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes). Itrakonatsolin pitoisuudet plasmassa pienenevät 7–14 vuorokauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen lähelle havaitsemisrajaa riippuen käytetystä annoksesta ja hoidon kestosta. Jos potilas sairastaa maksakirroosia tai käyttää CYP3A4:n estäjiä, pitoisuuksien pieneminen plasmassa saattaa olla vieläkin hitaampaa. Tämä on erityisen tärkeää, kun potilaalle aloitetaan hoito lääkevalmisteella, jonka metaboliaan itrakonatsoli vaikuttaa.

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet jaotellaan seuraavasti:

- Vasta-aiheet: Lääkettä ei saa missään tilanteessa antaa samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa eikä vähintään kahteen viikkoon itrakonatsolihoiton päättymisen jälkeen.
- Ei suositella: Lääkkeen käyttöä suositellaan välttämään itrakonatsolihoiton aikana ja vähintään kahden viikon ajan sen päättymisen jälkeen, elleivät hyödyt ole mahdollista haittavaikutusten lisääntymisen riskiä suuremmat. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, yhteisvaikutuksia aiheuttavan 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. Pitoisuus plasmassa suositellaan määrittämään, jos se katsotaan aiheelliseksi.
- Käytössä noudatettava varovaisuutta: 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. Pitoisuus plasmassa suositellaan määrittämään, jos se katsotaan aiheelliseksi.

Esimerkkejä lääkkeistä, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa suurentaa. Lääkkeet on luokiteltu yhdistelmäkäyttöä itrakonatsolin kanssa koskevien ohjeiden mukaisesti.

Lääkeryhmä	Vasta-aiheinen	Ei suositella	Käytössä noudatettava varovaisuutta
Alfasalpaajat		tamsulosiini	
Analgeetit	levasetyylimetadoli (levometadyyli), metadoni	fentanyyli	alfentaniili, buprenorfiini (laskimoon ja kielen alle), oksikodoni, sufentaniili
Rytmihäiriölääkkeet	disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, kinidiini		digoksiini
Bakteerilääkkeet	telitromysiini, jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta	rifabutiini ^a	telitromysiini
Antikoagulantit ja antitromboottiset lääkkeet	tikagrelori	apiksabaani, rivaroksabaani	kumariinit, silostatsoli, dabigatraani
Epilepsialääkkeet		karbamatsipiini ^a	
Diabeteslääkkeet			repaglinidi, saksagliptiini
Matolääkkeet ja alkueläimiin vaikuttavat	halofantriini		pratsikvanteli

Lääkeryhmä	Vasta-aiheinen	Ei suositella	Käytössä noudatettava varovaisuutta
lääkkeet			
Antihistamiinit	astemitsoli, mitsolastiini, terfenadiini		bilastiini, ebastiini
Migreenilääkkeet	torajyväalkaloidit, kuten dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini), ergotamiini, metyyliergometriini (metyyliergonoviini)		eletriptaani
Syöpälääkkeet	irinotekaani	aksitinibi, dabrafenibi dasatinibi, ibrutinibi, nilotinibi, sunitinibi, trabektediini	bortetsomibi, busulfaani, dosetakseli, erlotinibi, gefitinibi, imatinibi iksabepiloni, lapatinibi, ponatinibi, trimetrekssaatti, vinka-alkaloidit
Antipsykootit, anksiolyytit ja hypnootit	lurasidoni, midatsolaami (suun kautta), pimotsidi, sertindoli, triatsolaami		alpratsolaami, aripipratsoli, brotitsolaami, buspironi, haloperidoli, midatsolaami (laskimoon), perospironi, ketiapiini, ramelteoni, risperidoni
Viruslääkkeet		simepreviiri	maraviroki, indinaviiri ^b , ritonaviiri ^b , sakinaviiri
Beetasalpaajat			nadololi
Kalsiumkanavan salpaajat	bepридиili, felodipiini, lerkanidipiini, nisoldipiini		muut dihydropyridiinit, verapamiili
Erilaiset sydän- ja verisuonitautilääkkeet	ivabradiini, ranolatsiini	aliskireeni, sildenafilfiili keuhkoverenpainetaudin hoitoon	bosentaani, riosiguuatti

Lääkeryhmä	Vasta-aiheinen	Ei suositella	Käytössä noudatettava varovaisuutta
Diureetit	eplerenoni		
Ruoansulatuselimistön lääkkeet	sisapridi, domperidoni		aprepitantti
Immunosuppressiiviset lääkkeet		everolimuusi	budesonidi, siklesonidi, siklosporiini, deksametasoni, flutikasoni, metyyliprednisoloni, rapamysiini (tunnettu myös nimellä sirolimuusi), takrolimuusi, temsirolimuusi
Lipidejä säätelevät lääkkeet	lovastatiini, simvastatiini		atorvastatiini
Hengityselinlääkkeet		salmeteroli	
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, trisykliset ja niiden sukuiset masennuslääkkeet			reboksetiini
Urologiset lääkkeet	fesoterodiini, jos potilaalla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa solifenasiiini, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa	darifenasiiini, vardenafiili	fesoterodiini, imidafenasiiini, oksibutyiniini, sildenafili erektiohäiriöiden hoitoon käytettynä, solifenasiiini, tadalafili, tolterodiini
Muut	kolkisiini potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa	kolkisiini, konivaptaani, tolvaptaani	alitretoiini (suun kautta annettava lääkekuoto), sinakalseetti, motsavaptaani

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

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

Lääkkeet, joiden pitoisuutta plasmassa itrakonatsoli saattaa pienentää:

Itrakonatsolin yhdistelmäkäyttö tulehduskipulääke meloksikaamin kanssa saattaa pienentää meloksikaamipitoisuutta plasmassa. Meloksikaamin käytössä yhdistelmänä itrakonatsolin kanssa on oltava varovainen ja sen vaikutuksia ja haittavaikutuksia suositellaan seuraamaan. Yhdistelmäkäytössä itrakonatsolin kanssa suositellaan säätämään meloksikaamiannosta tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6. Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien Sporanoxia käyttävien naisten tulisi käyttää ehkäisyä. Varmaa ehkäisyä tulee jatkaa Sporanox-hoidon päättymistä seuraaviin kuukautisiin saakka.

Imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Haittavaikutukset	
Infektiot Melko harvinainen	Sinuiitti, ylempien hengitysteiden infektio, nuha
Veri ja imukudos Harvinainen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä Melko harvinainen Harvinainen	Yliherkkyys* Seerumitauti, angioedeema, anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Harvinainen	Hypertriglyseridemia
Hermosto Yleinen Harvinainen	Päänsärky Vapina, parestesiat, hypestesia, makuuain häiriöt
Silmät Harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen ja näön sumeneminen)
Kuulo ja tasapainoelin Harvinainen	Tilapäinen tai pysyvä kuulon aleneminen*, tinnitus.
Sydän Harvinainen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinainen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Vatsakipu, pahoinvointi. Ripuli, oksentelu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat Haimatulehdus
Maksa ja sappi Melko harvinainen	Maksan toiminnan poikkeavuudet

Harvinainen Tuntematon	Vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia)*, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος Melko harvinainen Harvinainen	Urtikaria, ihottuma, kutina. Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), eksfoliatiivinen dermatiitti, leukosytoklastinen vaskuliitti, alopesia, valoyliherkkyys
Munuaiset ja virtsatiet Harvinainen	Pollakisuria
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinainen Harvinainen	Kuukautishäiriöt Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Harvinainen	Turvotus
Tutkimukset Harvinainen	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus

* ks. kohta 4.4.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Veri ja imukudos: granulositypenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä: anafylaktoidiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hyperglykemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia

Psyykkiset häiriöt: sekavuustila

Hermosto: raajojen neuropatia*, heitehuihaus, uneliaisuus

Sydän: sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion vajaatoiminta, takykardia

Verisuonisto: hypertensio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoedeema, dysfonia, yskä

Ruoansulatuselimistö: ruoansulatuselimistön häiriöt

Maksa ja sappi: maksan vajaatoiminta*, maksatulehdus, ikterus

Iho ja ihonalainen kudος: punoittava ihottuma, runsas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu, nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet: munuaisten vajaatoiminta, virtsankarkailu

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Oireet ja löydökset

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

Hoito

Yliannostustapauksissa hoito on supportiivinen. Lääkehiiltä voidaan antaa, jos se katsotaan aiheelliseksi.

Itrakonatsoli ei poistu elimistöstä hemodialyysillä.

Spesifistä vastavaikututtajaa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Itrakonatsoli on triatsolijohdannainen, jolla on laajaspektrinen vaikutus.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet itrakonatsolin estävän ergosterolin muodostumista sienisoluisissa. Ergosteroli on elintärkeä ainesosa sienten soluseinämässä. Ergosterolin muodostumisen estäminen johtaa sienen kasvun estymiseen.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

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

plasmasta on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 278 ml/min. Itrakonatsolin puhdistuma pienenee suurempia annoksia käytettäessä, koska maksametabolia satureituu.

Imeytyminen

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

Itrakonatsolikapselin imeytyminen vähenee, jos potilaan mahan happamuus on vähentynyt, kuten mahahapon eritystä estäviä lääkkeitä (esim. H₂-reseptorin salpaajia, protonipumpun estäjiä) käyttävillä potilailla tai tiettyjen sairauksien seurauksena aklorhydriaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Itrakonatsolin imeytyminen tällä potilasryhmällä lisääntyy paastotilassa, kun Sporanox-kapselit otetaan happoja sisältävän juoman kanssa (esim. [ei kevyt] kolajuoma). Kun Sporanox-kapseleita otettiin 200 mg:n kerta-annos paastotilassa kolajuoman (ei kevytkolajuoman) kanssa ranitidiiniesiläkityksen (H₂-reseptorin salpaaja) jälkeen, itrakonatsolin imeytyminen oli samanveroinen sen kanssa, että Sporanox-kapseli otettiin yksinään (ks. kohta 4.5).

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 6 terveellä ja 12 kirroosia sairastavalla tutkittavalla, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos itrakonatsolia kapselimuodossa. Kirroosia sairastavilla potilailla todettiin terveisiin tutkittaviin verrattuna tilastollisesti merkitsevä itrakonatsolin keskimääräisen C_{\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 pitkäaikaiskäytöstä maksakirroosia sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vain vähän tietoa. Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg:n itrakonatsolikerta-annos (neljä 50 mg:n kapselia) kolmelle munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilasryhmälle (uremia: $n = 7$, hemodialyysi: $n = 7$ ja jatkuva peritoneaalidialyysi: $n = 5$). Ureemisilla tutkimuspotilailla, joiden keskimääräinen kreatiinipuhdistuma 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 puoliintumisaajat olivat lievää (määritelmä tässä tutkimuksessa $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$), keskivaikeaa (määritelmä tässä tutkimuksessa $\text{CrCl } 20\text{--}49 \text{ ml/min}$) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (määritelmä tässä tutkimuksessa $\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$) sairastavilla potilailla samankaltaiset kuin terveillä tutkittavilla (keskiarvojen vaihteluväli 42–49 tuntia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vs 48 tuntia terveillä tutkittavilla). Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus itrakonatsolille oli AUC-arvon perusteella noin 30 % (keskivaikea 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

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Itrakonatsolia on tutkittu tavanomaisella ei-kliinisellä turvallisuustutkimussarjalla. Hiirillä, rotilla, marsuilla ja koirilla tehdyt tutkimukset itrakonatsolin akuutista toksisuudesta osoittivat sillä laajan turvallisuusmarginaalin. Rotilla ja koirilla tehdyt (sub)krooniset oraaliset toksisuustutkimukset paljastivat

useita kohde-elimä tai –kudoksia: lisämunuaiskuori, maksa ja mononukleaarinen fagosyyttijärjestelmä sekä häiriöitä rasva-aineenvaihdunnassa, mikä ilmenee ksantomasoluina useissa elimissä.

Lisämunuaiskuoren histologiset tutkimukset osoittivat suuria annoksia käytettäessä ohimenevää turvotusta aiheuttavaa solujen liikkasvua verkkovyöhykkeessä ja juostevyöhykkeessä, mihin liittyy toisinaan keräsvyöhykkeen ohenemista. Palautuvia maksan muutoksia todettiin käytettäessä suuria annoksia.

Vähäisiä muutoksia todettiin sinusoidaalisissa soluissa sekä hepatosyyttien vakuolisaatiossa, mikä viittaa solujen toimintahäiriöön usein kuitenkin ilman havaittavaa maksatulehdusta tai maksakuoliota.

Mononukleaarisen fagosyyttijärjestelmän histologisille muutoksille luonteenomaisia olivat pääasiassa makrofagit, joiden proteiinityyppinen materiaali oli lisääntynyt useissa parenkymikudoksissa.

Itrakonatsolin mutageenisuudesta ei ole minkäänlaista näyttöä. Itrakonatsoli ei ole rotilla tai hiirillä ensisijainen karsinogeeni. Urosrotilla pehmytkudossarkooman esiintyvyys oli kuitenkin suurempaa, mikä liittyy sidekudoksen nonneoplastisten kroonisten tulehdusreaktioiden lisääntymiseen kolesterolipitoisuuden kohoamisen ja sidekudoksen kolesterosin seurauksena.

Ensisijaisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen itrakonatsolihoion aikana ei ole näyttöä. Itrakonatsolin todettiin aiheuttavan emoon kohdistuvan toksisuuden, sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden annosriippuvaista lisääntymistä rotilla ja hiirillä suurina annoksina käytettynä. Rotilla teratogeenisuudesta aiheutui vaikeita luuston vaurioita ja hiirillä siitä aiheutui aivotyrää ja suurikielisyttä.

Yleistä luuntiheyden alenemista havaittiin nuorilla koirilla itrakonatsolin pitkäaikaisen annon jälkeen.

Kolmessa rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa itrakonatsoli aiheutti luiden vaurioita. Aiheutuneita vaurioita olivat luulevyn aktiivisuuden heikkeneminen, suurien luiden zona compactan oheneminen ja luiden haurastuminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Kapselin ydin:

hypromelloosi,

makrogoli

sokeripelletit (koostuvat maissitärkkelyksestä, puhdistetusta vedestä ja sakkaroosista)

Kapselikuori:

liivate

erytrosiini (E 127),

indigotiinisulfonaatti (E 132)

titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 01230 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993/ 26.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2014