

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sporanox 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg itrakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Sakkaroosi

Yksi kapseli sisältää 154–176 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, sininen läpikuultamaton yläosa ja vaaleanpunainen läpinäkyvä alaosa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Kansalliset ja paikalliset ohjeet sienilääkevalmisteiden oikeasta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

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

Ihoinfektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Vaihtoehto</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon kesto</i>
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 infektiio, johon voi liittyä sormenkynsien infektiio	Pulssi 1	Lääkkeetön jakso			Pulssi 2	Lääkkeetön jakso			Pulssi 3
Vain sormenkynsien infektiio	Pulssi 1	Lääkkeetön jakso			Pulssi 2				
Kynsisilsan jatkuva hoito	<i>Annostus</i>						<i>Hoidon kesto</i>		
Varpaankynsien infektiio, johon voi liittyä sormenkynsien infektiio	2 kapselia (200 mg) kerran vrk:ssa						3 kuukautta		

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

Systeemiset sieni-infektiot			
<i>Infektio</i>	<i>Annostus</i>	<i>Hoidon keski-määräinen 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 tai 200 mg kerran päivässä (paikalliset leesiot), tai 200 mg kahdesti päivässä (laajat leesiot)	3 – 6 kuukautta	
Sporotrikoosi muualla kuin iholla	200 mg kahdesti päivässä	12 kuukautta	
Parakokkidioidomykoosi	100 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	Tietoja Sporanox-kapseleiden tehosta parakokkidioidomykoosin hoidossa HIV-infektiota sairastavilla ei ole.
Kromomykoosi	100–200 mg kerran vrk:ssa	6 kuukautta	

¹Hoidon 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. Tällaisia ovat

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

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

Itrakonatsolin samanaikaisesta käytöstä aiheutuva näiden lääkkeiden pitoisuuden suureneminen plasmassa saattaa voimistaa tai pidentää sekä 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). Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiin herkistyminen

Ristiin herkistymisestä itrakonatsolin ja muiden atsolijohdannaisten sienilääkkeiden välillä on vähän tietoa. Sporanoxin 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, joka hävisi seuraavan infuusion antoon mennessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä suun kautta annettavien lääkemuojojen kannalta ei tiedetä.

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

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

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

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

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

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

Vähentynyt mahan happoisuus

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

Pediatriiset potilaat

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 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.

Kuulon aleneminen

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

Immuunivajepotilaat

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

Potilaat, joilla on henkeä välittömästi uhkaavia systeemisiä sieni-infektioita

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

AIDS-potilaat

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

Kystinen fibroosi

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla havaittiin käytettäessä itrakonatsoli-oraaliliuosta 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.

Hiilihydraattiaineenvaihdunnan häiriöt

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

Ristiresistenssi

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

Valmisteen vaihdettavuus

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

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

Yhteisvaikutusten mahdollisuus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lääkevalmisteet luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Analgeetit, anesteetit		
Ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergometriini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Eletriptaani, fentanyyli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Ei suositella
Alfentaniili, buprenorfiini (i.v. ja kielen alle), kannabinoideit, metadoni, sufentaniili	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Oksikodoni p.o. 10 mg	Oksikodoni p.o.: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-kertaiseksi	Käytössä oltava varovainen
Oksikodoni i.v. 0,1 mg/kg	Oksikodoni i.v.: AUC ↑ 51 %	Käytössä oltava varovainen
Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systemisesti käytettävät sienilääkkeet		
Isavukonatsoli	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa isavukonatsolin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Bedakiliini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa bedakiliinin pitoisuutta.	Ei suositella
Rifabutiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Rifabutiinipitoisuus ↑ (suuruutta ei tiedetä)	Ei suositella

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

jatkaa Sporanox-hoidon päättymistä seuraaviin kuukautisiin saakka.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Haittavaikutukset	
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, makuaistin 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 Harvinainen	Maksan toiminnan poikkeavuudet 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 itraconatsoliiniin liittyneistä haittavaikutuksista (haittavaikutus injektio kohdan tulehdus todettiin vain injektioantoreitin yhteydessä).

Veri ja imukudos: granulositytopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä: anafylaktoidiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hyperglykemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia

Psyykkiset häiriöt: sekavuustila

Hermosto: raajojen neuropatia*, heitehuimaus, uneliaisuus

Sydän: sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion vajaatoiminta, takykardia

Verisuonisto: hypertensio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoedeema, dysfonia, yskä

Ruoansulatuselimistö: ruoansulatuselimistön häiriöt

Maksa ja sappi: maksan vajaatoiminta*, maksatulehdus, ikterus

Iho ja ihonalainen kudος: punoittava ihottuma, runsas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu, nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet: munuaisten vajaatoiminta, virtsankarkailu

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

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

Pediatriset potilaat

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

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella 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-haittatasapainon 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 ja löydökset

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

Hoito

Yliannostustapauksissa hoito on supportiivinen.

On suositeltavaa ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen viimeisimpien hoitosuositusten saamiseksi yliannoksen hoitoon.

Itrakonatsoli ei poistu elimistöstä hemodialyysillä.

Spesifistä vastavaikutustajaa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Itrakonatsoli on triatsolijohdannainen, jolla on laajaspektrinen vaikutus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atsoli-resistenssi näyttää kehittyvän hitaasti ja se johtuu usein monista geneettisistä mutaatioista. Kuvattuja mekanismeja ovat ERG11:n yliexpressio, joka koodaa kohde-entsyymiin 14α-demetylaasia, ERG11:n pistemutaatiot, jotka johtavat alentuneeseen kohdeaffiniteettiin, ja/tai transportterien yliexpressio, joka johtaa lisääntyneeseen ulospumppaukseen (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 atsolijohdoksia kohtaan. Itrakonatsoli-resistentejä *Aspergillus fumigatus* -kantoja on raportoitu.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

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

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 aklorhydryaia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Itrakonatsolin imeytyminen tällä potilasryhmällä lisääntyy paastotilassa, kun Sporanox-kapselit otetaan happoja sisältävän juoman kanssa (esim. [ei kevyt] kolajuoma). Kun Sporanox-kapseleita otettiin 200 mg:n kerta-annos paastotilassa kolajuoman (ei kevytkolajuoman) kanssa ranitidiiniesilääkityksen (H₂-reseptorin salpaaja) jälkeen, itrakonatsolin imeytyminen oli samanveroista sen kanssa, että Sporanox-kapseli otettiin yksinään (ks. kohta 4.5).

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 6 terveellä ja 12 kirroosia sairastavalla tutkittavalla, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos itrakonatsolia kapselimuodossa. Kirroosia sairastavilla potilailla todettiin terveisiin tutkittaviin verrattuna tilastollisesti merkitsevä itrakonatsolin keskimääräisen C_{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 kreatiniinipuhdistuma oli $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, altistus oli AUC-arvon perusteella hieman pienempi verrattuna normaaliväestön muuttujiin. Hemodialyysin tai jatkuvan peritoneaalidialyysin ei tässä tutkimuksessa osoitettu vaikuttavan merkityksellisesti itrakonatsolin farmakokinetiikkaan (T_{\max} , C_{\max} ja AUC_{0-8h}). Kaikissa kolmessa ryhmässä todettiin tutkittavien välillä huomattavaa vaihtelua plasman pitoisuus-aika-profiilissa.

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

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

Pediatriiset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Itrakonatsoli

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

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

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin:

hypromelloosi

makrogoli

sokeripelletit (koostuvat maissitärkkelyksestä, puhdistetusta vedestä ja sakkaroosista)

Kapselikuori:

liivate

erytrosiini (E 127)

indigotiinisulfonaatti (E 132)

titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 01230 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sporanox 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg itraconazol.

Hjälpämne med känd effekt: Sackaros

En kapsel innehåller 154–176 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Hård gelatinkapsel, blå ogenomskinlig överdel och rosa genomskinlig underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Nagelsvamp och nagelinfektioner orsakade av jästsvamp
- Candidavaginit
- Svåra dermatofyтинfektioner i huden som inte svarat på andra behandlingar
- Pityriasis versicolor
- Systemiska/djupa svampinfektioner:
 - systemisk aspergillos och kandidos
 - immunsupprimerade patienter med kryptokockos och alla patienter med kryptokockos i centrala nervsystemet (inklusive kryptokockmeningit), Sporanox ska endast ges om den primära behandlingen anses olämplig eller har visat sig vara ineffektiv
 - histoplasmos
 - blastomykos
 - sporotrikos (inklusive lymfokutan/kutan och extrakutan sporotrikos)
 - parakockidioidomykos
 - övriga ovanliga systemiska svampsjukdomar

Nationella och lokala riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

För att möjliggöra optimal absorption bör Sporanox kapslar tas omedelbart efter en måltid. Kapslarna ska sväljas hela.

Gynekologiska infektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Alternativ</i>	<i>Dosering</i>	<i>Behandlingstid</i>

Candidavaginit	I	2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen	1 dag
	II	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	3 dagar

Hudinfektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Alternativ</i>	<i>Dosering</i>	<i>Behandlingstid</i>
Tinea corporis, tinea cruris och tinea interdigital pedis	I	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	1 vecka
	II	1 kapsel (100 mg) en gång dagligen	2 veckor
Svampinfektion på fotsulorna (tinea pedis) och svampinfektion på handflatorna (tinea manus)	I	2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen	1 vecka
	II	1 kapsel (100 mg) en gång dagligen	4 veckor
Pityriasis versicolor		2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	1 vecka

Hos vissa immunsupprimerade patienter (t.ex. patienter med neutropeni eller HIV-infektion eller organtransplanterade patienter) kan den orala biotillgängligheten av itraconazol i Sporanox vara nedsatt. Dosen kan därför behöva fördubblas.

Svamp och jästsvampinfektioner i naglar									
Pulsbehandling av nagelsvamp	<i>Dosering och behandlingstid</i>								
		En pulsbehandlingsperiod inbegriper 2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen under en vecka. För infektioner i fingernaglarna rekommenderas två pulsbehandlingsperioder och för infektioner i tånaglarna tre pulsbehandlingsperioder. Mellan varje pulsbehandlingsperiod hålls en 3-veckor lång paus i behandlingen. Ett kliniskt svar ses då en ny nagel växer ut efter avslutad behandling.							
Infektionens plats	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6	Vecka 7	Vecka 8	Vecka 9
Infektion i tånaglar, som kan vara förknippad med infektion i fingernaglar	Puls 1	Paus i behandling 1		Puls 2	Paus i behandling			Puls 3	
Infektion endast i fingernaglar	Puls 1	Paus i behandling		Puls 2					
Kontinuerlig behandling av nagelsvamp	<i>Dosering</i>					<i>Behandlingstid</i>			
Infektion i tånaglar, som kan vara förknippad med infektion i fingernaglar	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen					3 månader			

Itaconazol elimineras långsammare från hud- och nagelvävnad än från plasma. Optimal klinisk och mykologisk effekt uppnås därför 2–4 veckor efter avslutad behandling av svampinfektioner i huden och 6–9 månader efter avslutad behandling av svampinfektion i naglarna.

Systemiska svampinfektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Dosering</i>	<i>Genomsnittlig behandlingstid¹</i>	<i>Observera</i>
Aspergillos	200 mg en gång dagligen	2–5 månader	Öka dosen till 200 mg 2 gånger/dag vid invasiv eller disseminerad sjukdom.
Kandidos	100–200 mg en gång dagligen	3 veckor till 7 månader	Öka dosen till 200 mg 2 gånger/dag vid invasiv eller disseminerad sjukdom.
Kryptokockos exklusive kryptokockmeninigit	200 mg en gång dagligen	2 månader till 1 år	
Kryptokockmeninigit	200 mg två gånger dagligen	2 månader till 1 år	Underhållsbehandling: se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet.
Histoplasmos	200 mg en gång dagligen till 200 mg två gånger dagligen	8 månader	
Blastomykos	100 mg en gång dagligen till 200 mg två gånger dagligen	6 månader	
Lymfokutan och kutan sporotrikos	100 mg eller 200 mg en gång dagligen (lokala lesioner), eller 200 mg två gånger dagligen (omfattande lesioner)	3 till 6 månader	
Extrakutan sporotrikos	200 mg två gånger dagligen	12 månader	
Parakockidiooidomykos	100 mg en gång dagligen	6 månader	Inga data finns tillgängliga angående effekten av Sporanox kapslar vid behandling av parakockidiooidomykos hos patienter med HIV-infektion.
Kromoblastomykos	100–200 mg en gång dagligen	6 månader	

¹Behandlingstiden bör justeras enligt kliniskt svar

Pediatrik population

Kliniska data från användning av Sporanox kapslar hos pediatrika patienter är begränsade. Användning av Sporanox kapslar till pediatrika patienter rekommenderas inte såvida det inte fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4).

Äldre

Kliniska data från användning av Sporanox kapslar hos äldre patienter är begränsade.

Det rekommenderas att Sporanox kapslar endast ges till dessa patienter om det fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Generellt rekommenderas att dosvalet noga övervägs för en äldre patient så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av detta läkemedel till denna patientpopulation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itraconazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt. Försiktighet bör iakttas vid administrering av detta läkemedel till denna patientpopulation och dosjustering kan behöva övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Behandling med Sporanox är kontraindicerad hos patienter med känd överkänslighet mot itraconazol eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel.
- Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat med Sporanox. Dessa inkluderar

Analgetika, anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk, medel mot mykobakterier, antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol		
Medel vid maskinfektion, medel mot protozoer		
Halofantrin		
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastiska medel		
Irinotekan		
Antikoagulantia		
Dabigatran	Tikagrelor	
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)		
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva medel, beta-receptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel vid hjärtsjukdomar, diuretika)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepidil	Eplerenon	Kinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lerkanidipin	Sildenafil (pulmonell hypertension)
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, antiemetika, medel vid förstoppning, medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika (t.ex. neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol

Midazolam (oralt)	Quetiapin	Triazolam
Urologiska medel		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt till svårt nedsatt leverfunktion).
Dapoxetin	Fesoterodin (hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njur- eller leverfunktion).	Vardenafil (hos patienter över 75 år).
Andra läkemedel och övriga substanser		
Kolkicin (hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion)	Eliglustat (hos patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6, intermediära metaboliserare av CYP2D6 eller snabba metaboliserare som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare)	

En förhöjd plasmanivå av dessa läkemedel till följd av samtidig administrering av itraconazol kan öka eller förlänga både terapeutiska effekter och biverkningar i en sådan utsträckning att en potentiellt allvarlig situation kan uppstå. Exempelvis kan förhöjda plasmanivåer av några av dessa läkemedel leda till QT-förlängning och kammararytmier, inklusive fall av torsade de pointes, en potentiellt dödlig arytmi. Se avsnitt 4.4 och 4.5.

- Sporanox kapslar ska inte ges till patienter som uppvisar tecken på kammararytmier, t ex hjärtsvikt eller hjärtsvikt i anamnesen, med undantag av behandling av livshotande eller andra allvarliga infektioner. Se avsnitt 4.4.
- Sporanox kapslar ska inte ges till gravida kvinnor (annat än i livshotande fall). Se avsnitt 4.6.

Kvinnor i fertil ålder, som kan bli gravida, ska använda preventivmedel vid behandling med Sporanox. Effektiv preventivmetod bör fortsätta till menstruationsperioden efter avslutad Sporanox-behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Korsreaktion

Det finns begränsad information angående korsreaktion mellan itraconazol och andra antimykotiska azoler. Försiktighet bör iaktas, om Sporanox förskrivs till patienter som är överkänsliga mot andra azoler.

Hjärteffekter

I en studie på friska frivilliga försökspersoner med Sporanox givet intravenöst sågs en övergående icke-symtomgivande minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion som normaliserades före nästa infusion. Den kliniska relevansen av detta fynd för de orala beredningsformerna är okänd.

Itraconazol har visats ha negativ inotrop effekt och hjärtsvikt i samband med Sporanox har rapporterats. Hjärtsvikt förekom oftare i spontana rapporter hos patienter med en dygnsdos på 400 mg än hos dem som fick lägre dygnsdoser, vilket tyder på att risken för hjärtsvikt kan öka då dygnsdosen av itraconazol är högre.

Sporanox bör inte användas hos patienter med hjärtsvikt eller med hjärtsviktsanamnes om inte fördelarna klart uppväger risken. Denna individuella nytta/risk-bedömning bör ta hänsyn till faktorer såsom indikationens svårighetsgrad, dosering (t.ex. dygnsdos) och behandlingstidens längd samt individuella riskfaktorer för hjärtsvikt. Dessa riskfaktorer innefattar hjärtsjukdomar såsom ischemisk hjärtsjukdom och klaffsjukdom, betydande lungsjukdom såsom kronisk obstruktiv lungsjukdom, njursvikt samt andra

ödematösa sjukdomar. Sådana patienter bör informeras om tecken och symtom på hjärtsvikt och bör behandlas med försiktighet och kontrolleras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt under behandling. Om sådana tecken eller symtom uppstår under behandlingen ska Sporanox utsättas.

Kalciumblockerare kan ha negativa inotropa effekter vilka kan förstärka itrakonazols motsvarande effekter. Itrakonazol kan dessutom hämma metabolismen hos kalciumblockerare. Därför bör försiktighet iaktas när itrakonazol och kalciumblockerare ges samtidigt på grund av ökad risk för hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

Levereffekter

Mycket sällsynta fall av svår levertoxicitet, inklusive några fall av akut leverinsufficiens med dödlig utgång, har inträffat vid användning av Sporanox. De flesta av dessa fall innefattade patienter med befintlig leversjukdom vilka behandlades för systemiska infektioner, hade andra betydande sjukdomar och/eller tog andra levertoxiska läkemedel samtidigt. Några av dessa patienter hade inte några uppenbara riskfaktorer för leversjukdom. En del av dessa patienter hade inga riskfaktorer för leversjukdom. Några av dessa fall har observerats under den första månadens behandling, varav några redan under första veckan.

Övervakning av leverfunktionen bör övervägas hos patienter som behandlas med Sporanox. Patienterna bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet, buksmärtor eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras.

Begränsade data finns tillgängliga för användning av oralt itrakonazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas när läkemedlet ges till denna patientgrupp. Patienter med nedsatt leverfunktion ska noga övervakas när de behandlas med itrakonazol. Det rekommenderas att man tar hänsyn till den förlängda eliminationshalveringstiden för itrakonazol som observerades i en klinisk studie med orala engångsdoser av itrakonazolkapslar till cirrotiska patienter när man beslutar att sätta in behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Behandling med Sporanox avråds starkt till patienter med förhöjda eller onormala leverenzymers eller pågående leversjukdom, eller som har upplevt levertoxicitet med andra läkemedel, såvida det inte föreligger en allvarlig eller livshotande situation där den förväntade nyttan överstiger risken. Det rekommenderas att leverfunktionen övervakas hos patienter med tidigare leverfunktionsavvikelse eller hos patienter som har erhållit levertoxicitet med andra läkemedel. Se avsnitt 5.2.

Minskad surhetsgrad i magsäcken

Absorptionen av itrakonazol i Sporanox kapslar är nedsatt när surhetsgraden i magsäcken är minskad. Hos patienter med minskad surhetsgrad i magsäcken, oavsett om det beror på sjukdom (t.ex. aklorhydri) eller på samtidig medicinering (t.ex. läkemedel som minskar surhetsgraden i magsäcken) rekommenderas det att Sporanox kapslar tas tillsammans med en syrainnehållande dryck (t.ex. en vanlig coladryck, inte light). Det rekommenderas att syraneutraliserande läkemedel (t.ex. aluminiumhydroxid) tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av Sporanox kapslar.

Den antimykotiska aktiviteten bör övervakas och itrakonazoldosen ökas när detta bedöms nödvändigt. Se avsnitt 4.5 och 5.2.

Pediatrisk population

Kliniska data från användning av Sporanox hos pediatrika patienter är begränsade. Användning av Sporanox kapslar till pediatrika patienter rekommenderas inte såvida det inte fastställs att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna.

Äldre

Kliniska data från användning av Sporanox hos äldre patienter är begränsade. Det rekommenderas att Sporanox endast ges till dessa patienter om det fastställs att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna. Generellt rekommenderas att dosvalet för en äldre patient övervägs så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidigt andra sjukdomar i denna population eller annan läkemedelsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itraconazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet och dosanpassning kan behöva övervägas.

Hörselnedsättning

Övergående eller permanent hörselnedsättning har rapporterats hos patienter som behandlats med itraconazol. Hörselnedsättning var ofta förknippad med samtidig användning av itraconazol och kinidin, vilket är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Hörselnedsättningen upphör vanligtvis då behandlingen avbryts, men kan bli bestående hos vissa patienter.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. neutropena, AIDS- eller organtransplanterade patienter) kan biotillgängligheten av oralt administrerat itraconazol vara nedsatt.

Patienter med akuta livshotande systemiska svampinfektioner

På grund av de farmakokinetiska egenskaperna (se avsnitt 5.2) rekommenderas inte initiering av behandling med Sporanox kapslar hos patienter med akut livshotande systemiska svampinfektioner.

AIDS-patienter

Hos AIDS-patienter som har blivit behandlade för en systemisk svampinfektion, såsom sporotrikos, blastomykos, histoplasmos eller kryptokockos (meningeal och icke-meningeal) och patienter som anses riskera återfall, bör behandlande läkare utvärdera behovet av en underhållsbehandling.

Cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros observerades variationer i terapeutiska koncentrationer av itraconazol när itraconazol oral lösning administrerades i doser på 2,5 mg/kg två gånger dagligen vid steady state. Cirka 50 % av patienterna som var över 16 år uppnådde steady state-koncentrationer > 250 ng/ml, men ingen av patienterna som var under 16 år uppnådde detta. Om en patient inte svarar på Sporanox kapslar bör man överväga att byta till annan alternativ behandling.

Neuropati

Vid neuropati som misstänks vara orsakad av itraconazol bör behandlingen utsättas.

Störningar i kolhydratmetabolismen

Sporanox kapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Korsresistens

Om flukonazolresistenta stammar av *Candida*-arter är misstänkta vid en systemisk candidos, kan det inte antas att dessa är känsliga för itraconazol och därför ska deras känslighet testas innan behandling med itraconazol påbörjas.

Utbytbarhet

Det rekommenderas inte att Sporanox kapslar och Sporanox oral lösning byts ut mot varandra, eftersom läkemedelsexponeringen är större med den orala lösningen än med kapslarna när samma dos av läkemedlet ges.

Interaktionspotential

Samtidig administrering av vissa läkemedel med itraconazol kan leda till förändringar i effekten av itraconazol och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet, livshotande effekter och/eller plötslig död. Läkemedel som är kontraindicerade, ej rekommenderade eller rekommenderade för användning med försiktighet i kombination med itraconazol, listas i avsnitt 4.3 och 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Itrakonazol metaboliseras främst via CYP3A4. Andra substanser som antingen metaboliseras via denna metaboliseringsväg eller påverkar CYP3A4-aktiviteten kan påverka farmakokinetiken för itraconazol. Itraconazol är en stark CYP3A4-hämmare, en P-glykoproteinhämmare och hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Itraconazol kan ändra farmakokinetiken för andra substanser som delar denna metaboliseringsväg eller dessa proteintransportvägar.

Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av itraconazol listas per läkemedelsklass i tabell 1 nedan. Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itraconazol listas i tabell 2 nedan. På grund av antalet interaktioner är de eventuella förändringarna av säkerhet och effekt för interagerande läkemedel inte inkluderade. Se produktresumén för det interagerande läkemedlet för mer information.

Interaktionerna som beskrivs i dessa tabeller är grupperade som kontraindicerad, rekommenderas inte eller använd med försiktighet med itraconazol, där det tas hänsyn till graden av koncentrationsökning och säkerhetsprofilen hos det interagerande läkemedlet (se även avsnitt 4.3 och 4.4 för ytterligare information). Bedömningen av de angivna substansernas interaktionspotential baserades på humana farmakokinetiska studier med itraconazol och/eller farmakokinetiska studier med andra starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) och/eller *in vitro* data:

- Kontraindicerad: Läkemedlet får under inga omständigheter administreras samtidigt med itraconazol och upp till två veckor efter avslutad behandling med itraconazol.
- Rekommenderas inte: Användning av läkemedlet ska undvikas under och upp till två veckor efter att behandlingen avslutats, om nyttan inte uppväger den eventuellt ökade risken för biverkningar. Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas klinisk uppföljning av tecken och symtom på ökade eller förlängda effekter eller biverkningar av det samtidigt administrerade läkemedlet, och vid behov ska läkemedlets dos minskas eller behandlingen avbrytas. Det rekommenderas att plasmakoncentrationerna av det samtidigt administrerade läkemedlet kontrolleras vid behov.
- Använd med försiktighet: Noggrann uppföljning av patienten rekommenderas när läkemedlet administreras samtidigt med itraconazol. Vid samtidig administrering rekommenderas att patienterna noggrant följs upp med avseende på tecken och symtom på ökade eller förlängda effekter eller biverkningar av det interagerande läkemedlet, och att läkemedlets dos vid behov minskas. Det rekommenderas att plasmakoncentrationerna av det samtidigt administrerade läkemedlet kontrolleras vid behov.

De interaktioner som listas i följande tabeller har observerats i studier som utfördes med rekommenderade doser av itraconazol. Interaktionens omfattning kan dock vara beroende av den dos itraconazol som administrerats. En kraftigare interaktion kan uppkomma vid högre doser och vid kortare doseringsintervall. Extrapolering av resultaten till andra doseringsregimer eller andra läkemedel bör ske med försiktighet.

När behandlingen avslutas minskar plasmakoncentrationen av itraconazol till en nästan omätbar koncentration inom 7–14 dagar beroende på dos och behandlingstid. Hos patienter med levercirros eller hos individer som får CYP3A4-hämmare, kan minskningen av plasmakoncentrationerna vara långsammare. Detta är särskilt viktigt att beakta när behandling med läkemedel vars metabolism påverkas av itraconazol inleds (se avsnitt 5.2).

Tabell 1. Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av itraconazol, listade per läkemedelsklass.

Läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itraconazolkoncentrationerna (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; medel mot mykobakterier		
Isoniazid	Även om det inte har studerats direkt minskar isoniazid sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Rekommenderas inte
Rifampicin p.o. 600 mg 1 gång/dag	Itraconazol AUC ↓	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Rekommenderas inte
Ciprofloxacin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Använd med försiktighet
Erytromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Använd med försiktighet
Klaritromycin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Även om det inte har studerats direkt minskar dessa läkemedel sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Rekommenderas inte
Fenytoin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Rekommenderas inte
Antineoplastiska medel		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Kontraindicerat
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Rekommenderas inte
Nevirapin p.o. 200 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Rekommenderas inte
Kobicistat, darunavir (boostrad), elvitegravir (ritonavir-boostrad), fosamprenavir (ritonavir-boostrad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostrad)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet
Indinavir p.o. 800 mg 3 gånger/dag	Itraconazolkoncentration ↑	Använd med försiktighet

Kalciumantagonister		
Diltiazem	Även om det inte har studerats direkt ökar diltiazem sannolikt koncentrationen av itrakonazol.	Använd med försiktighet
Medel vid syrelaterade symtom		
Antacida (aluminium-, kalcium-, magnesium- eller natriumbikarbonat), H ₂ -receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin), protonpumpshämmare (t.ex. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol C _{max} ↓, AUC ↓	Använd med försiktighet
Andningsorganen: övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2 gånger/dag	Itrakonazolkoncentration ↓	Rekommenderas inte
Övriga		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Även om det inte har studerats direkt minskar johannesört sannolikt koncentrationen av itrakonazol.	Rekommenderas inte

Tabell 2 Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itrakonazol, listade per läkemedelsklass.

Läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelskoncentrationerna (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Analgetika, anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Eletriptan, fentanyl	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Alfentanil, buprenorfin (i.v. och sublingualt), kannabinoider, metadon, sufentanil	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Oxikodon p.o. 10 mg,	Oxikodon p.o.: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Använd med försiktighet
Oxikodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxikodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Använd med försiktighet
Antibakteriella medel för systemiskt bruk, medel mot mykobakterier, antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av isavukonazol.	Kontraindicerat

Bedakilin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av bedakilin.	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Rifabutinkoncentration ↑ (omfattning okänd).	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av delamanid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin.	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion, medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin C_{max} ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 6,2-faldigt karebastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (t.ex. vinflunin, vinorelbin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel med undantag för kabazitaxel och regorafenib. Ingen statistiskt signifikant förändring av kabazitaxelexponering, men stora variationer noterades för dessa resultat. AUC för regorafenib förväntas minska (genom uppskattning av aktiv molekyl).)	Rekommenderas inte

Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib C_{max} ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Alitretinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Busulfan 1 mg/kg var 6:e timme	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Använd med försiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Även om det inte har studerats direkt, ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Cilostazol, kumariner (t.ex. warfarin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Itrakonazol kan öka koncentrationerna av paritaprevir.	Kontraindicerat
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofoviralfenamidfumarat (TAF), tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Kobicistat, elvitegravir (ritonavir-boostad), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakvinavir	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Indinavir p.o. 800 mg 3 gånger/dag	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Använd med försiktighet
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva medel, beta-receptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel vid hjärtsjukdomar, diuretika)		
Bepriidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (för pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-faldigt, AUC ↑ 6,5-faldigt	Kontraindicerat
Kinidin 100 mg	Kinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Kontraindicerat
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-faldigt, AUC ↑ 6,3-faldigt	Rekommenderas inte

Riociguat, tadalafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Bosentan, diltiazem, guanfacin, andra dihydropyridiner (t.ex. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Även om det inte har studerats direkt, ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av bosentan.	Använd med försiktighet
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C_{max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Använd med försiktighet
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-faldigt, AUC ↑ 2,2-faldigt	Använd med försiktighet
Kortikosteroider för systemiskt bruk, medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar		
Ciklesonid, salmeterol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av salmeterol och den aktiva metaboliten av ciklesonid.	Rekommenderas inte
Budesonid som inhalation 1 mg engångsdos	Budesonid som inhalation C_{max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-faldigt; budesonid (övriga formuleringar) koncentration ↑	Använd med försiktighet
Dexametason i.v. 5 mg Dexametason p.o. 4,5 mg	Dexametason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-faldigt Dexametason p.o.: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-faldigt	Använd med försiktighet
Flutikason som inhalation 1 mg 2 gånger/dag	Flutikason som inhalation, koncentration ↑	Använd med försiktighet
Metylprednisolon 16 mg	Metylprednisolon p.o. C_{max} ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-faldigt Metylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Flutikason nasalt	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av nasalt administrerat flutikason.	Använd med försiktighet
Diabetesmedel		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C_{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Använd med försiktighet
Saxagliptin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av saxagliptin.	Använd med försiktighet
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, antiemetika, medel vid förstoppning, medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid, naloxegol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7-faldigt, AUC ↑ 3,2-faldigt	Kontraindicerat
Aprepitant, loperamid, netupitant	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av aprepitant.	Använd med försiktighet
Immunsuppressiva medel		
Sirolimus (rapamycin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av sirolimus.	Rekommenderas inte

Ciklosporin, takrolimus	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ciklosporin.	Använd med försiktighet
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg 1 gång/dag	Takrolimus i.v. koncentration ↑	Använd med försiktighet
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lomitapid	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av lomitapid.	Kontraindicerat
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C_{max} ↑ 14,5- → 20-faldigt, AUC ↑ > 14,8- → 20-faldigt Lovastatinsyra C_{max} ↑ 11,5-13-faldigt, AUC ↑ 15,4-20-faldigt	Kontraindicerat
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsyra C_{max} ↑ 17-faldigt, AUC ↑ 19-faldigt	Kontraindicerat
Atorvastatin	Atorvastatinsyra: C_{max} ↔ till ↑2,5-faldigt, AUC ↑ 40 % till 3-faldigt	Rekommenderas inte
Psykoanaleptika (t.ex. neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel)		
Lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Midazolam (oralt) 7,5 mg	Midazolam (oralt) C_{max} ↑ 2,5 till 3,4-faldigt, AUC ↑ 6,6 till 10,8-faldigt	Kontraindicerat
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindicerat
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-faldigt	Använd med försiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-faldigt, AUC ↑ 19,2-faldigt	Använd med försiktighet
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentration ↑; Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter användning i munhålan.	Använd med försiktighet
Risperidon 2-8 mg/dag	Koncentration av risperidon och aktiv metabolit ↑	Använd med försiktighet
Zopiklon 7,5 mg	Zopiklon C_{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Använd med försiktighet
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Andningsorganen: övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2 gånger/dag	Ivakaftor C_{max} ↑ 3,6-faldigt, AUC ↑ 4,3-faldigt Lumakaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Rekommenderas inte
Ivakaftor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ivakaftor.	Använd med försiktighet

Könshormoner och modulatorer av könsorgan, övriga medel för gynekologiskt bruk		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Urologiska medel		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Fesoterodin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av den aktiva metaboliten 5-hydroximetyltolterodin.	Måttligt eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion: kontraindicerat. Lätt nedsatt njur- eller leverfunktion: samtidig användning ska undvikas. Normal njur- eller leverfunktion: använd med försiktighet med en maximal fesoterodindos på 4 mg.
Solifenacin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av solifenacin.	Svårt nedsatt njurfunktion: kontraindicerat. Måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion: kontraindicerat. Använd med försiktighet till alla övriga patienter med en maximal solifenacindos på 5 mg.
Vardenafil	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av vardenafil.	Kontraindicerat hos patienter över 75 år; rekommenderas inte till övriga patienter.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektil dysfunktion och godartad prostatahyperplasi), tamsulosin, tolterodin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektil dysfunktion)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Oxibutynin 5 mg	Oxibutynin C_{max} ↑ 2-faldigt, AUC ↑ 2-faldigt N-desetyloxibutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Efter transdermal administrering: Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av oxibutynin efter transdermal administrering.	Använd med försiktighet

Andra läkemedel och övriga substanser		
Kolkicin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av kolkicin.	Kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Rekommenderas inte till övriga patienter.
Eliglustat	Även om det inte har studerats direkt förväntas itraconazol öka koncentrationerna av eliglustat.	Kontraindicerat hos långsamma metaboliserare av CYP2D6. Kontraindicerat hos intermediära metaboliserare av CYP2D6 eller snabba metaboliserare som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare. Använd med försiktighet till intermediära och snabba CYP2D6-metaboliserare. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion bör en eliglustatdos på 84 mg/dag övervägas.
Cinacalcet	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av cinacalcet.	Använd med försiktighet

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Sporanox ska inte ges till gravida kvinnor annat än i livshotande fall och då endast när nyttan av behandlingen bedöms vara större än den möjliga risken för skador på fostret (se avsnitt 4.3).

I djurstudier har itraconazol uppvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Det finns endast begränsad information gällande användningen av Sporanox under graviditet. Vid uppföljning efter marknadsgodkännandet har fall av medfödda missbildningar rapporterats. Dessa fall innefattar skelettmissbildningar, urogenitala, kardiovaskulära och oftalmologiska missbildningar samt kromosom- och multipelmissbildningar. Ett orsakssamband med Sporanox har inte fastställts.

Epidemiologiska data efter exponering av itraconazol under första trimestern av graviditeten, främst hos patienter som fick korttidsbehandling mot vulvovaginal kandidos, uppvisade ingen ökad risk för missbildningar jämfört med kontrollpersoner som inte utsatts för några kända teratogener. Itraconazol har visat sig passera placenta i en råttmodell.

Fertila kvinnor

Vid behandling med Sporanox hos kvinnor i fertil ålder ska adekvat antikonception säkerställas. Effektiv antikonception ska fortsätta fram till första menstruationen efter avslutad Sporanox-behandling.

Amning

Små mängder av itraconazol passerar över i modersmjölk. De förväntade fördelarna med Sporanox-behandlingen bör därför vägas mot den potentiella risken som amning kan medföra. I tveksamma fall bör patienten inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. När man framför fordon och använder maskiner måste hänsyn tas till att biverkningar som yrsel, synrubbingar och hörselnedsättning (se avsnitt 4.8) kan inträffa i vissa fall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som identifierats från kliniska studier och/eller från spontanrapporter vid behandling med Sporanox kapslar var huvudvärk, buksmärter och illamående. De allvarligaste biverkningarna var allvarliga allergiska reaktioner, hjärtsvikt/kongestiv hjärtsvikt/lungödem, pankreatit, allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt) och allvarliga hudreaktioner. Se nedan ”Tabell över biverkningar” för frekvenser och andra observerade biverkningar och avsnitt 4.4 för ytterligare information om andra allvarliga effekter.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan härrör från öppna och dubbelblinda kliniska studier med Sporanox kapslar och omfattade 8499 patienter som behandlades för dermatomykoser eller onykomykos, samt från spontanrapporter.

Nedanstående tabell visar biverkningar per organsystemklass. Inom varje organsystemklass struktureras biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande:

mycket vanliga (1/10); vanliga (1/100, < 1/10); mindre vanliga (1/1 000, < 1/100); sällsynta (1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000).

Biverkningar	
Infektioner och infestationer Mindre vanliga	Sinuit, övre luftvägsinfektioner, rinit
Blodet och lymfsystemet Sällsynta	Leukopeni
Immunsystemet Mindre vanliga Sällsynta	Överkänslighet* Serumsjuka, angioneurotiskt ödem, anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition Sällsynta	Hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga Sällsynta	Huvudvärk Tremor, parestesi, hypestesi, dysgeusi
Ögon Sällsynta	Synstörningar (inklusive diplopi och dimsyn)
Öron och balansorgan Sällsynta	Övergående eller permanent hörselnedsättning*, tinnitus
Hjärtat Sällsynta	Hjärtsvikt*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Sällsynta	Dyspné

Mag-tarmkanalen Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Buksmärta, illamående Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, flatulens Pankreatit
Lever och gallvägar Mindre vanliga Sällsynta	Onormal leverfunktion Allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt)*, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga Sällsynta	Urtikaria, utslag, klåda Toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, alopeci, ljuskänslighet
Njurar och urinvägar Sällsynta	Pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga Sällsynta	Menstruationsrubbnig Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Sällsynta	Ödem
Undersökningar Sällsynta	Förhöjt kreatinfosfokinase i blodet

*Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande är en lista över biverkningar förknippade med itraconazol vilka har rapporterats i kliniska studier med Sporanox oral lösning och/eller intravenöst administrerat Sporanox (med undantag av biverkningstermen "inflammation vid injektionsstället" som är specifik för intravenös injektion).

Blodet och lymfsystemet: granulocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet: anafylaktoida reaktioner

Metabolism och nutrition: hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiska störningar: förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet: perifer neuropati*, svindel, somnolens

Hjärtat: hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: lungödem, dysfoni, hosta

Mag-tarmkanalen: mag-tarmsjukdom

Lever och gallvägar: leversvikt*, hepatit, ikterus

Hud och subkutan vävnad: erytematösa utslag, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv: myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar: nedsatt njurfunktion, urininkontinens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: generaliserat ödem, ansiktsödem, bröstsmärta, feber, smärta, trötthet, frossa

Undersökningar: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatase i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt blodurea, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, onormal urinanalys.

Pediatriisk population

Säkerheten för Sporanox kapslar utvärderades hos 165 pediatriiska patienter i åldern 1–17 år som deltog i 14 kliniska studier (4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier; 9 öppna studier och 1 studie med en öppen fas följt av en dubbelblind fas). Dessa patienter fick minst en dos Sporanox kapslar för behandling av svampinfektioner och säkerhetsdata samlades in.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatriiska patienter: huvudvärk (3,0 %), kräkningar (3,0 %), buksmärtor (2,4 %), diarré (2,4 %), onormal leverfunktion (1,2 %), hypotension (1,2 %), illamående (1,2 %) och urtikaria (1,2 %). Generellt sett har biverkningarna hos pediatriiska patienter en liknande karaktär som de som ses hos vuxna patienter, men incidensen är högre hos de pediatriiska patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

I allmänhet har biverkningar som rapporterats vid överdos liknat de som rapporterats för användning av itraconazol (se avsnitt 4.8.).

Behandling

I händelse av överdosering ska stödjande behandling ges.

Det rekommenderas att kontakta Giftinformationscentralen för att få reda på de senaste rekommendationerna vid behandling av en överdos.

Itraconazol kan inte avlägsnas med hemodialys.

Specifik antidot saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC02

Itraconazol är ett triazolderivat med brett spektrum.

Studier *in vitro* har visat att itraconazol hämmar syntesen av ergosterol i svampceller.

Ergosterol är en vital del av svampcellens cellmembran. Hämmning av ergosterolsyntesen leder till fungistatisk effekt.

Farmakokinetiskt (PK) /farmakodynamiskt (PD) förhållande: PK/PD-förhållandet för itraconazol, liksom för triazoler i allmänhet, är till stor del okänt.

Med CLSI-metoder har brytpunkter för itraconazol fastställts endast för *Candida* spp. ytliga

svampinfektioner (CLSI M27-A2). CLSI-brytpunkterna är: känslig < 0,125, känslig och dosberoende 0,25–0,5 och resistent > 1 µg/ml. Interpretativa CLSI-brytpunkter har inte fastställts för filamentösa svampar.

EUCAST-brytpunkter för itraconazol har fastställts för *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* och *A. terreus* och är följande: känslig ≤ 1 mg/l, resistent > 2 mg/l. EUCAST-brytpunkter har ännu inte fastställts för itraconazol och *Candida* spp.

In vitro-studier visar att itraconazol hämmar tillväxten av ett stort antal humanpatogena svampar vid koncentrationer ≤ 1 µg/ml. Dessa är:

Candida spp. (inklusive *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* och *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., inklusive *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* och *Trichosporon* spp. Itraconazolaktivitet observerades också *in vitro* mot arterna *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. och mot diverse andra jästsvampar och svampar.

Candida krusei, *Candida glabrata* och *Candida guilliermondii* är vanligtvis de minst känsliga *Candida*-arterna med några isolat som uppvisar otvetydig resistens mot itraconazol *in vitro*.

De viktigaste svamptyperna vars tillväxt inte hämmas av itraconazol är *Zygomycetes* (t.ex. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. och *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. och *Scopulariopsis* spp.

Azolresistens verkar utvecklas långsamt och är ofta ett resultat av flera genetiska mutationer. Mekanismer som har beskrivits är överuttryck av ERG11, den gen som kodar för 14α-demetylas (målenzymet), punktmutationer i ERG11 som leder till att 14α-demetylas får minskad affinitet för itraconazol och/eller överuttryck av transportproteiner, vilket resulterar i ökat utflöde (efflux). Korsresistens bland azolderivat som hör till läkemedelsgruppen azoler har observerats inom *Candida* spp, även om resistens mot en av gruppens medlemmar inte nödvändigtvis behöver innebära resistens mot andra azolderivat. Itraconazolresistenta stammar av *Aspergillus fumigatus* har rapporterats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Maximala plasmakoncentrationer av itraconazol uppnås inom 2–5 timmar efter oral administrering. Som en följd av en icke-linjär farmakokinetik ackumuleras itraconazol i plasma vid upprepad dosering. Steady-state-koncentrationer uppnås vanligen inom cirka 15 dagar, med C_{max}-värden på 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml och 2,0 µg/ml efter oral administrering av 100 mg en gång dagligen, 200 mg en gång dagligen respektive 200 mg två gånger dagligen. Den terminala halveringstiden för itraconazol varierar vanligtvis från 16 till 28 timmar efter engångsdos och ökar till 34 till 42 timmar vid upprepad dosering. När behandlingen avbryts sjunker plasmakoncentrationerna av itraconazol till en nästan opåvisbar koncentration inom 7–14 dagar, beroende på dos och behandlingstid. Medelvärdet för total plasmaclearance av itraconazol efter intravenös administrering är 278 ml/min. Itraconazolclearance minskar vid högre doser på grund av mättnadsbar levermetabolism.

Absorption

Itraconazol absorberas snabbt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer av ometaboliserat itraconazol uppnås inom 2–5 timmar efter administrering av en oral kapsel. Den absoluta orala biotillgängligheten av itraconazol är cirka 55 %. Den högsta orala biotillgängligheten uppnås när kapslarna tas omedelbart efter en måltid.

Absorptionen av itraconazol kapslar är nedsatt hos patienter med minskad surhetsgrad i magsäcken, såsom

patienter som tar syrasekretionshämmande läkemedel (t.ex. H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare) eller patienter med aklorhydri orsakad av vissa sjukdomar (se avsnitt 4.4 och 4.5). Hos dessa patienter ökas absorptionen av itraconazol under fastebetingelser när Sporanox kapslarna administreras tillsammans med en syrainnehållande dryck (såsom en vanlig cola-dryck, inte light). När Sporanox kapslar gavs som en engångsdos på 200 mg under fastebetingelser tillsammans med vanlig cola-dryck (inte light) efter förbehandling med ranitidin (en H₂-receptorantagonist) var itraconazolabsorptionen jämförbar med den som sågs när Sporanox kapslar gavs ensamma. (se avsnitt 4.5).

Itraconazolexponeringen är lägre med kapselformuleringen än med den orala lösningen när samma dos av läkemedlet ges (se avsnitt 4.4).

Distribution

Huvuddelen av itraconazol i plasma är proteinbundet (99,8 %), med albumin som den huvudsakliga bindande komponenten (99,6 % för hydroximetaboliten). Den har också en markant affinitet för lipider. Endast 0,2 % av itraconazol i plasma föreligger som fritt läkemedel. Itraconazol uppvisar en stor skenbar distributionsvolym i kroppen (> 700 l), vilket tyder på en omfattande distribution i vävnaderna. Koncentrationen i lungorna, njurarna, levern, skelettet, magsäcken, mjälten och muskulaturen visade sig vara två till tre gånger högre än motsvarande koncentrationer i plasma, och upptaget i keratinhaltiga vävnader, speciellt hud, var upp till fyra gånger högre. Koncentrationerna i cerebrospinalvätskan är mycket lägre än i plasma men man har ändå kunnat påvisa effekt mot infektioner i cerebrospinalvätskan.

Metabolism

Itraconazol metaboliseras i stor utsträckning i levern till ett stort antal olika metaboliter. *In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som är involverat i metabolismen av itraconazol. Den huvudsakliga metaboliten är hydroxiitraconazol som *in vitro* har en antimykotisk effekt jämförbar med den hos itraconazol; dalkoncentrationerna i plasma för denna metabolit är ungefär dubbelt så höga som de för itraconazol.

Eliminering

Itraconazol utsöndras huvudsakligen som inaktiva metaboliter i urinen (35 %) och i feces (54 %) inom en vecka efter administrering av oral lösning. Den renala utsöndringen av itraconazol och den aktiva metaboliten hydroxiitraconazol står för mindre än 1 % av en intravenös dos. Baserat på en oralt administrerad radioaktivt märkt dos varierar den fekala utsöndringen av oförändrat läkemedel från 3 % till 18 % av dosen.

Eftersom redistributionen av itraconazol från keratinhaltiga vävnader verkar vara försumbar är eliminationen av itraconazol från dessa vävnader kopplad till regenerationen av epidermis. I motsats till plasma kvarstår koncentrationen i huden under 2–4 veckor efter en avslutad 4-veckorsbehandling och i nagelkeratin, där itraconazol kan påvisas redan 1 vecka efter behandlingsstart, under minst 6 månader efter det att en 3-månaders behandlingsperiod avslutats.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Itraconazol metaboliseras framför allt i levern. En farmakokinetisk studie utfördes på 6 friska och 12 cirrotiska patienter som fick en engångsdos på 100 mg itraconazol i kapselform. En statistiskt signifikant minskning av genomsnittligt C_{max} (47 %) och en fördubbling av eliminationshalveringstiden av itraconazol (37 ± 17 timmar jämfört med 16 ± 5 timmar) noterades för cirrotiska patienter jämfört med friska försökspersoner. Emellertid var den totala exponeringen för itraconazol, baserat på AUC, jämförbar hos cirrotiska patienter och friska försökspersoner. Data saknas för långtidsbehandling av cirrotiska patienter med itraconazol (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol hos patienter med nedsatt njurfunktion. En farmakokinetisk studie med en engångsdos av itraconazol på 200 mg (fyra 50 mg

kapslar) genomfördes i tre grupper av patienter med nedsatt njurfunktion (uremi: $n = 7$, hemodialys: $n = 7$ och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys: $n = 5$). Hos uremiska patienter med ett genomsnittligt kreatininclearance på $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ var exponeringen, baserat på AUC, något minskad jämfört med parametrarna i normalpopulationen. Denna studie visade inte någon signifikant effekt av hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys på farmakokinetiken för itrakonazol (T_{\max} , C_{\max} och AUC_{0-8h}). Profilerna över plasmakoncentrationen avsatt mot tiden uppvisade en stor interindividuell variation i alla tre grupperna.

Efter en intravenös engångsdos var de genomsnittliga terminala halveringstiderna för itrakonazol hos patienter med lätt (definierades i denna studie som $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$), måttligt (definierades i denna studie som $\text{CrCl } 20\text{--}49 \text{ ml/min}$) och svårt nedsatt njurfunktion (definierades i denna studie som $\text{CrCl } < 20 \text{ ml/min}$) jämförbara med de hos friska försökspersoner (ett intervall av medelvärden på $42\text{--}49$ timmar för patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med 48 timmar för friska försökspersoner). Den totala exponeringen för itrakonazol, baserat på AUC, minskade med cirka 30% respektive 40% hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Data saknas för långtidsbehandling med itrakonazol av patienter med nedsatt njurfunktion. Dialys har ingen effekt på halveringstiden eller clearance av itrakonazol eller hydroxiittrakonazol (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Det finns begränsade farmakokinetiska data om användning av itrakonazol hos pediatrika patienter. I kliniska farmakokinetiska studier administrerades itrakonazol till barn och ungdomar i åldern 5 månader till 17 år som kapslar, oral lösning eller intravenöst. Administrerade doser av kapslar och oral lösning var $1,5\text{--}12,5 \text{ mg/kg/dag}$ givet en eller två gånger dagligen. Den intravenösa formuleringen administrerades antingen som en $2,5 \text{ mg/kg}$ enstaka infusion eller som en $2,5 \text{ mg/kg}$ infusion som administrerades en eller två gånger dagligen. Då den dagliga dosen var den samma var topp- och dalkoncentrationerna som erhöles då dosen administrerades två gånger dagligen jämförbara med koncentrationerna som erhöles från en dos som administrerades en gång per dag hos vuxna. AUC och totalt clearance av itrakonazol konstaterades inte vara signifikant åldersberoende, men det fanns ett svagt samband mellan ålder och distributionsvolym, C_{\max} och terminal eliminationshastighet för itrakonazol. Skenbar clearance och distributionsvolym för itrakonazol verkar vara viktberoende.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itrakonazol

Studier angående akut oral toxicitet med itrakonazol på mus, råtta, marsvin och hund indikerar en bred säkerhetsmarginal (3 till 16 gånger maximal rekommenderad human dos [MRHD] baserad på kroppsarea [mg/m^2]).

Itrakonazol är inte en primär karcinogen hos råtta eller mus upp till 20 respektive 80 mg/kg .

Prekliniska data för itrakonazol visade ingen antydning till gentoxicitet, primär karcinogenicitet eller försämrad fertilitet. Vid höga doser på 40 och 80 mg/kg/dag hos råtta (1 - och 2 -gångs MRHD baserat på mg/m^2), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytsystemet, men detta tros ha liten relevans vid rekommenderad klinisk användning. Itrakonazol visade sig orsaka en dosrelaterad ökning i toxicitet hos modern, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råtta och mus vid höga doser. Hos unga hundar observerades en total lägre benmineraldensitet efter kronisk administrering av itrakonazol (ingen toxicitet observerades upp till 20 mg/kg (2 gånger MRHD baserat på mg/m^2)). Hos råtta observerades en minskad benplattsaktivitet, förtunning av zona compacta i de större benen och en ökad benskörhet.

Reproduktionseffekter

Itrakonazol sågs orsaka en dosrelaterad ökning av maternell toxicitet, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råtta och mus vid 40 , 80 och 160 mg/kg ($0,5$, 1 och 4 gånger MRHD baserat på kroppsytan). Hos råtta

bestod teratogeniciteten av omfattande skelettutvecklingsstörningar, hos mus av hjärnbräck och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin med doser upp till 80 mg/kg (4 gånger MRDH baserat på kroppsytan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

hypromellos

makrogol

sockerpellets (bestående av majsstärkelse, renat vatten och sackaros)

Kapselhölje:

gelatin

erytrosin (E 127)

indigotinsulfonat (E 132)

titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4, 6, 14, 28 och 60 kapslar. PVC/LDPE/PVDC/aluminium-blister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska sväljas hela.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy, Vaisalavägen 2, 01230 Esbo.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11191

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 26.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.02.2021