

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPORANOX 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Sporanox-oraaliliuosta sisältää 10 mg itrakonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml Sporanox-oraaliliuosta sisältää:

400 mg hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä

198 mg sorbitolia

104 mg propyleeniglykolia

0,005 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sporanox-oraaliliuosta käytetään:

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

Kansalliset ja paikalliset ohjeet sienilääkevalmisteiden oikeasta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

- Suun ja ruokatorven kandidoosin hoito: 200 mg (2 mitallista) päivässä mieluummin kahtena, vaihtoehtoisesti yhtenä annoksena viikon ajan. Mikäli vastetta ei todeta viikossa, hoitoa tulee jatkaa vielä viikko.

- Flukonatsolille resistentin suun ja/tai ruokatorven kandidoosin hoito: 100-200 mg (1-2 mitallista) kahdesti päivässä kahden viikon ajan. Mikäli vastetta ei todeta kahdessa viikossa, hoitoa tulee jatkaa vielä toiset kaksi viikkoa. 400 mg päiväannosta ei tulisi käyttää 2 viikkoa pitempään, jos paranemisen merkkejä ei näy.
- Sieni-infektioiden estohoito: 5 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna. Kliinisissä tutkimuksissa estohoito aloitettiin juuri ennen sytostaattihoidon ja yleensä viikkoa ennen kudoksensiirtoa. Lähes kaikki todetut syvät sieni-infektiot esiintyivät potilailla, joiden neutrofiiliarvot olivat laskeneet alle arvon 100 solua/mikrolitra. Hoitoa jatkettiin, kunnes neutrofiiliarvot olivat normalisoituneet (> 1 000 solua/mikrolitra).

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

Potilaat, joiden maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Sporanox-oraaliliuos on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä

itrakonatsolille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

- Sporanox-oraaliliuosta ei pidä antaa potilaille, joilla on sydänkammioiden toimintahäiriö, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tai joilla on aiemmin todettu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, paitsi kun kyseessä on henkeä uhkaavan tai muun vakavan infektion hoito (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Sporanox-oraaliliuosta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei tila ole henkeä uhkaava (ks. kohta 4.6).
- Sporanox-oraaliliuoksen ja lukuisten CYP3A4:n substraattien, kuten jäljempänä lueteltujen esimerkkien, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

Analgeetit, anesteetit		
Ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergometriini)		
Systemisesti käytettävät bakteerilääkkeet, mykobakteerilääkkeet, systemisesti käytettävät sienilääkkeet		
Isavukonatsoli		
Matolääkkeet, alkueläinlääkkeet		
Halofantriini		
Systemisesti käytettävät antihistamiinit		
Astemsoli	Mitsolastiini	Terfenadiini
Antineoplastiset lääkkeet		
Irinotekaani	Venetoklaksi (kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja annostitusvaiheessa)	
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	Eplerenoni	Kinidiini
Bepriidiili	Finerenoni	Ranolatsiini
Disopyramidi	Ivabradiini	Sildenafilfiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
Dofetilidi	Lerkanidipiini	
Dronedaroni	Nisoldipiini	
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
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
Vokloporiini		

Lipidipitoisuutta muuttavat lääkkeet		
Lovastatiini	Lomitapidi	Simvastatiini
Psykykenlääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet)		
Lurasidoni	Pimotsidi	Sertindoli
Midatsolaami (suun kautta)	Ketiapiini	Triatsolaami
Urologiset lääkkeet		
Avanafiili	Darifenasiini	Solifenasiini (vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)
Dapoksetiini	Fesoterodiini (keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).	Vardenafiili (yli 75-vuotiailla potilailla).
Muut lääkkeet ja lääkeaineet		
Kolkisiini (munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)	Eliglustaatti (heikoilla CYP2D6-metaboloijilla, kohtalaisilla tai nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, jotka käyttävät jotakin voimakasta tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää).	

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joiden maha-suolikanavan motiliteetti on heikentynyt

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

Ristiin herkistyminen

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

Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

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

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

Sporanoxia ei saa antaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, ellei hoidosta odotettu hyöty ole mahdollisia riskejä selvästi suurempi. Tämän yksilöllisen hyöty/riski-arvioinnin tulisi huomioida

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

Itrakonatsolin ja kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Hyvin harvoissa tapauksissa Sporanox-hoidon aikana on esiintynyt vakavaa maksatoksisuutta, joista osassa on ollut kyse äkillisestä kuolemaan johtaneesta maksan toimintahäiriöstä. Osa näistä potilaista ei ole aiemmin sairastanut maksasairautta. Osa tapauksista on todettu ensimmäisen hoitokuukauden aikana, jotkut jo ensimmäisen viikon aikana. Sporanox-hoitoa saavien potilaiden maksan toiminnan seuranta tulisi harkita. Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille viipymättä hepatiittiin viittaavista oireista ja löydöksistä, kuten ruokahaluttomuudesta, pahoinvoinnista, oksentelusta, väsymyksestä, vatsakivusta tai tummasta virtsasta. Näiden potilaiden Sporanox-hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintakokeet tulisi tehdä. Vakavat maksatoksisuustapaukset esiintyivät useimmiten potilailla, joilla oli aiemmin kehittynyt maksasairaus, joita hoidettiin systeemisten indikaatioiden vuoksi, joilla oli muita merkittäviä sairauksia ja/tai saivat samaan aikaan muita maksatoksisia lääkityksiä.

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annosteltavan itrakonatsolin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajoitetusti tietoa, ja Sporanoxia tulee antaa varoen näille potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin itrakonatsolin käytön aikana. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että kun kirroosia sairastavat potilaat ottivat suun kautta kerta-annoksen itrakonatsolikapseleita, itrakonatsolin eliminaation puoliintumisaika piteni. Tämä suositellaan ottamaan huomioon, kun päätetään aloittaa hoito muilla CYP3A4:n välityksellä metaboloituvilla lääkkeillä. Jos potilaan maksaentsyymipitoisuus on koholla tai poikkeava tai jos potilas sairastaa aktiivista maksasairautta tai potilaalla on esiintynyt maksatoksisuutta muiden lääkkeiden käytön yhteydessä, Sporanox-hoidosta luopumista suositellaan voimakkaasti, paitsi jos kyseessä on vakava tai hengenvaarallinen tila, jossa hyödyt oletettavasti ovat riskejä suuremmat. Jos potilaalla on aiemmin ollut maksan toiminnan poikkeavuuksia tai muiden lääkkeiden käytön yhteydessä on esiintynyt maksatoksisuutta, potilaan maksan toimintaa suositellaan seuraamaan (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Estohoito neutropeniaa sairastavilla potilailla

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

Vaikeaa neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito

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

Kuulon aleneminen

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

Kystinen fibroosi

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

Neuropatia

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

Ristiresistenssi

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

Yhteisvaikutusten mahdollisuus

Itrakonatsolin ja tiettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa itrakonatsolin ja/tai sen kanssa samanaikaisesti käytetyn lääkkeen tehoa tai turvallisuutta. Itrakonatsolin käyttö CYP3A4:ää indusoivien lääkeaineiden kanssa saattaa esimerkiksi johtaa plasman subterapeutisiin itrakonatsolipitoisuuksiin ja siten hoidon epäonnistumiseen. Itrakonatsolin käyttö joidenkin CYP3A4:n substraattien kanssa voi lisäksi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa vakaviin ja/tai mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin, kuten QT-ajan pitenemiseen ja kammioperäiseen takyarytmiaan, mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtava kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes). Lääkettä määrävän lääkärin pitää lukea samanaikaisesti käytettävän lääkkeen valmistetiedoista tarkemmat tiedot vakavista tai hengenvaarallisista haittavaikutuksista, jotka ovat mahdollisia, jos kyseisen lääkkeen pitoisuus plasmassa suurenee. Ks. kohdista 4.3 ja 4.5 lisätietoja samanaikaista käyttöä koskevista suosituksista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia, joiden käyttöä ei suositella tai joiden käytössä suositellaan varovaisuutta, jos niitä käytetään yhdistelmänä itrakonatsolin kanssa.

Vaihdettavuus

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

Sporanox-oraaliliuoksen apuaineet

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-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 lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa itrakonatsolin pitoisuuteen plasmassa. Taulukossa 2 jäljempänä on esimerkkejä lääkkeitä, joiden pitoisuuteen plasmassa itrakonatsoli voi vaikuttaa. Mahdollisia muutoksia yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden turvallisuudessa ja tehossa ei mainita yhteisvaikutusten lukumäärän vuoksi. Jäljempänä olevat esimerkkejä yhteisvaikutuksia aiheuttavista lääkeaineista luettelevat taulukot eivät ole kattavia, joten kunkin itrakonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavan lääkkeen valmistetiedoista on tarkistettava metaboliareitti, yhteisvaikutusreitit, mahdolliset riskit ja samanaikaiseen antoon liittyvät erityiset toimenpiteet, joihin on ryhdyttävä.

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-aiheet: Lääkettä ei saa missään tilanteessa antaa samanaikaisesti itraconatsolin kanssa eikä vähintään kahteen viikkoon itraconatsolihoiton päättymisen jälkeen.
- Ei suositella: Lääkkeen käyttöä pitää välttää itraconatsolihoiton 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 itraconatsolin 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 itraconatsoliannoksilla tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutuksen voimakkuus voi kuitenkin olla yhteydessä annetun itraconatsoliannoksen suuruuteen. Suurempia annoksia ja lyhyempää antoväliä käytettäessä yhteisvaikutus voi olla voimakkaampi. Havaintojen ekstrapoloinnissa muihin annostuksiin tai lääkkeisiin pitää olla varovainen.

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

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

Esimerkkejä lääkevalmisteista luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Ole tettu/mahdollinen vaikutus itraconatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutos; ↓ = 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 itraconatsolipitoisuutta.	Ei suositella
Rifampisiini p.o. 600 mg x 1/vrk	Itraconatsoli AUC ↓	Ei suositella
Rifabutiini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itraconatsoli C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Ei suositella
Siprofloksasiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itraconatsoli C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Käytössä oltava varovainen
Erytromysiini 1 g	Itraconatsoli C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Käytössä oltava varovainen
Klaritromysiini p.o. 500 mg x 2/vrk	Itraconatsoli C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Käytössä oltava varovainen
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet todennäköisesti pienentävät itraconatsolipitoisuutta.	Ei suositella

Esimerkkejä lääkevalmisteista luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus itraakonatsolin pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Fenytolini p.o. 300 mg x 1/vrk	Itraakonatsoli C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroksi-itraakonatsoli C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Ei suositella
Antineoplastiset lääkkeet		
Idelalisibi	Ei tutkittu suoraan, mutta idelalisibi todennäköisesti suurentaa itraakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Systemisesti käytettävät viruslääkkeet		
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (yksinään tai dasabuviriin kanssa)	Ei tutkittu suoraan, mutta nämä lääkkeet oletettavasti suurentavat itraakonatsolipitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Efavirensi 600 mg	Itraakonatsoli C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroksi-itraakonatsoli C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Ei suositella
Nevirapiini p.o. 200 mg x 1/vrk	Itraakonatsoli 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 itraakonatsolipitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Itraakonatsolipitoisuus ↑	Käytössä oltava varovainen
Kalsiumkanavan salpaajat		
Diltiatseemi	Ei tutkittu suoraan, mutta diltiatseemi todennäköisesti suurentaa itraakonatsolipitoisuutta.	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)	Itraakonatsoli C _{max} ↓, AUC ↓	Käytössä oltava varovainen
Hengityselimet: muut hengityselinsairauksien hoitoon käytettävät valmisteet		
Lumakaftori/ivakaftori p.o. 200/250 mg x 2/vrk	Itraakonatsolipitoisuus ↓	Ei suositella
Muut		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu suoraan, mutta mäkikuisma todennäköisesti	Ei suositella

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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)
	pienentää itrakonatsolipitoisuutta.	

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

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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
Alfentanili, buprenorfiini (i.v. ja kielen alle), kannabinoideit, metadoni, sufentanili	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	Ei suositella

Esimerkkejä lääkevalmisteista luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienenee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
	pitoisuutta.	
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		
Astemitsoli, mitsolastiini, terfenadiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Ebastiini 20 mg	Ebastiini C_{max} ↑ 2,5-kertaiseksi, AUC ↑ 6,2-kertaiseksi Karebastiini C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-kertaiseksi	Ei suositella
Bilastiini, rupatadiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Antineoplastiset lääkkeet		
Irinotekaani	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa irinotekaenin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Venetoklaksi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa venetoklaksin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja annostitusvaiheessa. Muulloin ei suositella, paitsi jos hyödyt ovat riskejä suuremmat. Ks. venetoklaksin valmisteyhteenvedo.
Aksitinibi, bosutinibi, kabatsitakseli, kabotsantinibi, seritinibi, kritsotinibi, dabrafenibi, dasatinibi,	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta kabatsitakselia ja	Ei suositella

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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)
dosetakseli, everolimuusi, glasdegibi, ibrutinibi, lapatinibi, nilotinibi, patsopanibi, regorafenibi, sunitinibi, temsirolimuusi, trabektediini, trastatsumabimantansini, vinka-alkaloidit (esim. vinflunini, vinorelbini)	regorafenibia lukuun ottamatta. Kabatsitaxelin altistuksessa ei tilastollisesti merkitsevää muutosta, mutta tuloksissa todettiin suurta vaihtelua. Regorafenibin AUC oletettavasti pienenee (aktiivisen fraktion arvion perusteella).	
Kobimetinibi 10 mg	Kobimetinibi C _{max} ↑ 3,2-kertaiseksi, AUC ↑ 6,7-kertaiseksi	Ei suositella
Entrektinibi	Entrektinibi C _{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-kertaiseksi	Ei suositella
Olaparibi 100 mg	Olaparibi C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-kertaiseksi	Ei suositella
Talatsoparibi	Talatsoparibi C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Ei suositella
Alitretinoiini (suun kautta), bortetsomibi, brentuksimabi-vedotiini, erlotinibi, idelalisibi, imatinibi, nintedanibi, panobinostaati, ponatinibi, ruksolitinibi, sonidegibi, tretinoiini (suun kautta)	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
Pemigatinibi	Pemigatinibi C _{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Käytössä oltava varovainen
Antitromboottiset lääkkeet		
Dabigatraani, tikagrelori	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Apiksabaani, edoksabaani, 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/ritonaviri (yksinään tai dasabuviirin kanssa)	Itakonatsoli voi suurentaa paritapreviirin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen
Elbasviiri/gratsopreviiri,	Ei tutkittu suoraan, mutta	Ei suositella

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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)
tenofoviirialafenamidifumaraatti (TAF), tenofoviiridisoproksilifumaraatti (TDF)	itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	
Kobisistaatti, elvitegraviiri (ritonaviirilla tehostettu), glekapreviiri/pibrentasviiri, maraviroki, ritonaviiri, sakinaviiri	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Indinaviiri p.o. 800 mg x 3/vrk	Indinaviiri C_{max} ↔, AUC ↑	Käytössä oltava varovainen
Sydän ja verenkiertoelimistö (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, sydänlääkkeet, diureetit)		
Bepriidiili, disopyramidi, dofetilidi, dronedaroni, eplerenoni, finerenoni, ivabradiini, lerkanidipiini, nisoldipiini, ranolatsiini, sildenafilfiili (keuhkoverenpaineaudin 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 (keuhkoverenpaineaudin 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 näiden lääkkeiden 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

Esimerkkejä lääkevalmisteista luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
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 näiden lääkkeiden pitoisuutta.	Käytössä oltava varovainen
Immunosuppressiiviset lääkkeet		
Voklosporini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa voklosporinin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen

Esimerkkejä lääkevalmisteista luokittain (suun kautta [p.o.] kerta-annoksena, ellei muuta mainita)	Oletettu/mahdollinen vaikutus lääkkeen pitoisuuteen (↑ = suurenee; ↔ = ei muutosta; ↓ = pienee)	Kliininen kommentti (ks. lisätietoja edellä ja myös kohdissa 4.3 ja 4.4)
Sirolimuusi (rapamysiini)	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa sirolimuusin pitoisuutta.	Ei suositella
Siklosporiini, takrolimuusi	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa näiden lääkkeiden 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
Psyykenlääkkeet (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	Käytössä oltava varovainen

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

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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)
		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, imidafenasiiini, 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 todennäköisesti suurentaa oksibutyiniinin pitoisuutta ihon läpi tapahtuneen annon jälkeen.	Käytössä oltava varovainen
Muut lääkkeet ja lääkeaineet		
Kolkisiini	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli todennäköisesti suurentaa kolkisiinin pitoisuutta	Vasta-aiheinen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ei suositella muille potilaille.
Eliglustaatti	Ei tutkittu suoraan, mutta itrakonatsoli oletettavasti suurentaa eliglustaatin pitoisuutta.	Vasta-aiheinen heikoilla CYP2D6-metaboloijilla. Vasta-aiheinen kohtalaisilla CYP2D6-metaboloijilla tai nopeilla metaboloijilla, jotka käyttävät jotakin voimakasta tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää. Käytössä kohtalaisille ja nopeille CYP2D6-metaboloijille oltava varovainen. Nopeille CYP2D6-

Esimerkkejä lääkevalmisteista 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)
		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

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

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

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

Hedelmällisyys

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Sporanax-oraaliliuoksen käytössä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaniraportoinnissa yleisimmin raportoiduiksi haittavaikutuksiksi tunnistettiin huimaus, päänsärky, makuhäiriöt, hengenahdistus, yskä, vatsakipu, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia, ihottuma ja kuume. Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat allergiset reaktiot, sydämen vajaatoiminta/kongestiivinen sydämen vajaatoiminta/keuhkoedeema, haimatulehdus, vakava maksatoksisuus (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia) ja vakavat ihoreaktiot. Ks.

esiintymistiheydet ja muut havaitut haittavaikutukset alaotsikon *Haittavaikutustaulukko* alta. Ks. kohdasta 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) lisätietoja muista vakavista haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

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

* ks. kohta 4.4

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Infektiot: sinuiitti, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti

Veri ja imukudos: granulositypenia

Immuunijärjestelmä: anafylaktoidinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hyperglykemia, hyperkalemia, hypomagnesemia

Psyykkiset häiriöt: sekavuustila

Hermosto: uneliaisuus, vapina

Sydän: vasemman kammion vajaatoiminta, takykardia

Verisuonisto: hypertensio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoedeema, dysfonia

Ruoansulatuselimistö: maha-suolikanavan häiriöt, ilmavaivat

Maksa ja sappi: hepatiitti, ikterus, maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudos: erytematoottinen ihottuma, liikkahikoilu

Munuaiset ja virtsatie: munuaisten vajaatoiminta, tiheävirtsaisuus, virtsankarkailu

Sukupuolielimet ja rinnat: erektiohäiriö

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

Tutkimukset: suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, virtsa-analyysien poikkeavuudet.

Pediatriset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: J02A C02 (Systeemiset sienilääkkeet, triatsoli- ja tetratsolijohdokset).

Vaikutusmekanismi

Itrakonatsoli estää sienien 14-alfa-demetylaasientsyymiä, mikä johtaa ergosterolin ehtymiseen ja sienien solukalvon synteesin katkeamiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Resistenssimekanismi(t)

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

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

Raja-arvot

Itrakonatsolille on määritelty raja-arvot sienilääkkeiden EUCAST-testauksen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), versio 10.0, voimassa 4.2.2020 alkaen, raja-arvojen mukaisesti.

<i>Candida</i> - ja <i>Aspergillus</i> -lajit	MIC (Minimal Inhibitory Concentration) -raja-arvo (mg/l)	
	≤ S (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Toistaiseksi ei ole riittävästi näyttöä kliinisten raja-arvojen asettamiseksi *Candida glabrata*⁻³, *C. krusei*⁻³, *C. guilliermondi*⁻³ ja *Cryptococcus neoformans* -lajeille eikä lajiin liitymättömien raja-arvojen asettamiseksi *Candida*-suvun lajeille.

Toistaiseksi ei ole riittävästi näyttöä kliinisten raja-arvojen asettamiseksi *Aspergillus niger* -lajille^{4,5} eikä lajiin liitymättömien raja-arvojen asettamiseksi *Aspergillus*-suvun lajeille⁵.

¹ Sieni-infektioon hoitoa saavilla potilailla suositellaan atsolien minimipitoisuuksien seuranta.

² ATU-arvo (area of technical uncertainty) on 2. Raportoidaan resistentiksi seuraavan kommentin mukaisesti: ”Itrakonatsolia voidaan käyttää joissakin kliinisissä tilanteissa (noninvasiiviset infektioyypit) edellyttäen, että riittävä altistus varmistetaan”.

³ Näiden lajien epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat yleensä suuremmat kuin *C. albicans* -lajille.

⁴ Näiden lajien epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat yleensä yhden kaksinkertaisen laimennoksen suuremmat kuin *A. fumigatus* -lajille.

⁵ MIC-arvot isoateille *A. niger* ja *A. versicolor* ovat yleensä suuremmat kuin *A. fumigatus* -lajille. Ei tiedetä, tarkoittaako tämä heikompaa kliinistä vastetta.

Itrakonatsolille ei ole määritelty selittäviä raja-arvoja *Candida*-suvun lajeille eikä rihmasienille CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) menetelmiin kuuluvilla sienilääkkeitä koskevilla hiivojen herkkyystestauksilla (M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd edition, 2020).

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

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

Yleisesti herkät lajit
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹

<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia</i> (aiemmin <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (aiemmin <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Lajit, joiden kohdalla resistenssi voi muodostaa ongelman
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Luonnostaan resistentit organismit
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>
1 Näitä organismeja saatetaan tavata potilailla, jotka ovat palanneet Euroopan ulkopuolelle ulottuneelta matkalta.
2 <i>Aspergillus fumigatus</i> ksen itrakonatsolille resistenttejä kantoja on raportoitu.
3 Herkkyys luontaisesti keskinkertainen.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Itrakonatsoli

Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Itrakonatsolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,5 tunnissa oraaliliuoksen ottamisen jälkeen. Koska itrakonatsolin farmakokinetiikka on epälineaarinen, se kertyy toistuvassa annossa plasmassa. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan yleensä noin 15 päivän kuluessa, jolloin C_{max} - ja AUC-arvot ovat 4-7-kertaiset verrattuna kerta-annokseen. Vakaan tilan C_{max} -arvo, noin 2 µg/ml saavutetaan suun kautta otetuilla annoksilla 200 mg kerran vuorokaudessa. Itrakonatsolin terminaalinen puoliintumisaika on kerta-annoksen jälkeen yleensä 16–28 tuntia ja se pitenee toistuvassa annossa 34–42 tuntiin. Lääkityksen lopettamisen jälkeen itrakonatsolin pitoisuus plasmassa vähenee lähes havaitsemattomalle tasolle 7–14 päivän kuluessa käytetystä annoksesta ja hoidon kestosta riippuen. Itrakonatsolin keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 278 ml/min. Itrakonatsolin puhdistuma pienenee suurempia annoksia käytettäessä, koska maksametabolia saturoituu.

Imeytyminen

Itrakonatsoli imeytyy nopeasti suun kautta otettuna. Itrakonatsolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,5 tunnissa tyhjän mahaan otetun oraaliuoksen jälkeen. Itrakonatsolilla todettu absoluuttinen hyötyosuus on noin 55 % ruokailun yhteydessä otettuna ja se suurenee noin 30 % kun oraaliuosis otetaan paastotilassa. Oraaliuoksesta saatava itrakonatsolialtistus on suurempi kuin samasta annoksesta kapselimuotoa (ks. kohta 4.4).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Itrakonatsolista erittyy pääosin vaikuttamattomina metaboliitteina virtsaan (35 %) ja ulosteisiin (54 %) yhden viikon kuluessa oraaliuoksen ottamisesta. Laskimoon annetusta itrakonatsolista ja sen aktiivisesta metaboliitista hydroksi-itrakonatsolista erittyy munuaisten kautta alle 1 % annoksesta. Suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn annoksen perusteella muuttumatonta lääkeainetta erittyy ulosteisiin 3–18 % annoksesta. Keratiinikudoksessa olevan itrakonatsolin uudelleenjakaantuminen näyttää olevan vähäistä, itrakonatsolin eliminaatio näistä kudoksista liittyy orvaskeden uudelleenkasvuun. Plasmasta poiketen pitoisuudet säilyvät ihossa 2–4 viikkoa neljän viikon pituisen hoidon lopettamisen jälkeen ja kynnen keratiinissa – missä itrakonatsolia on havaittavissa jo viikon kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen – vähintään kuusi kuukautta kolmen kuukauden pituisen hoitojakson päättymisen jälkeen.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Itrakonatsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 6 terveellä ja 12 kirroosia sairastavalla tutkittavalla, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos itrakonatsolia kapselimuodossa. Kirroosia sairastavilla potilailla todettiin terveisiin tutkittaviin verrattuna tilastollisesti merkitsevä itrakonatsolin keskimääräisen C_{max} -arvon pieneneminen (47 %) ja eliminaation puoliintumisaajan pidentyminen kaksinkertaiseksi (37 ± 17 tuntia vs 16 ± 5 tuntia). Kirroosia sairastavien potilaiden kokonaisaltistus oli AUC-arvon perusteella kuitenkin samankaltainen kuin terveillä tutkittavilla. Itrakonatsolin pitkäaikaiskäytöstä maksakirroosia sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavan itrakonatsolin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vain rajoitetusti tietoa. Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg:n itrakonatsolikerta-annos (neljä 50 mg:n kapselia) kolmelle munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilasryhmälle (uremia: $n = 7$, hemodialyysi: $n = 7$ ja jatkuva peritoneaaldialyysi: $n = 5$). 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 puoliintumisaajat olivat lievää (määritelmä tässä tutkimuksessa CrCl 50–79 ml/min), keskivaikeaa (määritelmä tässä tutkimuksessa CrCl 20–49 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (määritelmä tässä tutkimuksessa CrCl < 20 ml/min) sairastavilla potilailla samankaltaiset kuin terveillä tutkittavilla (keskiarvojen vaihteluväli 42–49 tuntia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vs 48 tuntia terveillä tutkittavilla). Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus itrakonatsolille oli AUC-arvon perusteella noin 30 % (keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta) ja 40 % (vaikeaa munuaisten vajaatoiminta) pienempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden itrakonatsolin pitkäaikaiskäytöstä ei ole tietoja. Dialyysi ei vaikuta itrakonatsolin eikä hydroksi-itrakonatsolin puoliintumisaikaan eikä puhdistumaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Hydroksipropyli-β-syklodekstriini

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Itrakonatsoli

Itrakonatsoli ei ole primaari karsinogeeni, kun rotille annetut annokset ovat enintään 13 mg/kg/vrk (urokset) ja 52 mg/kg/vrk (naaraat) tai hiirille annetut annokset ovat enintään 80 mg/kg/vrk (1-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [$\text{mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$] perusteella).

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 [$\text{mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$] perusteella) vaikutuksia todettiin lisämunuaiskuoreissa, maksassa ja mononukleaarissa fagosyyttijärjestelmässä, mutta suositusten mukaisessa kliinisessä käytössä merkitys näyttää pieneltä. Itrakonatsolin pitkäaikaisen annon jälkeen nuorilla koirilla havaittiin yleistä luuntiheyden alenemista (toksisuutta ei havaittu, kun annokset olivat enintään 20 mg/kg/vrk [2-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [$\text{mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$] perusteella]), rotilla taas havaittiin luulevyn aktiivisuuden heikkenemistä, suurien luiden zona compactan ohenemista ja luiden haurastumista.

Hydroksipropyli-β-syklodekstriini

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa hydroksipropyli-β-syklodekstriini aiheutti paksusuolen

adenokarsinomia (annoksella 5 000 mg/kg/vrk [3-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella, joka on mg/m²/vrk perusteella 16 g) ja haiman eksokriinisen osan adenokarsinomia (kaikilla tutkituilla annostasoilla eli 500, 2 000 ja 5 000 mg/kg/vrk [0,3-, 1,2- ja 3-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan perusteella, joka on mg/m²/vrk perusteella 16 g). Näitä löydöksiä ei havaittu vastaavassa hiirillä tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa. Paksusuolen adenokarsinomiallinen merkitys on pieni, eikä haiman eksokriinisen osan adenokarsinomiallinen muodostusta aiheuttavalla mekanismilla katsota olevan merkitystä ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Itrakonatsolin havaittiin aiheuttavan emoon kohdistuvan toksisuuden, sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden annosriippuvaista lisääntymistä rotille annoksesta 40 mg/kg/vrk (1-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [mg/m²/vrk] perusteella) lähtien ja hiirille annoksesta 80 mg/kg/vrk (1-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [mg/m²/vrk] perusteella) lähtien. Rotilla teratogeenisuus ilmeni vakavina luuston kehityshäiriöinä, hiirillä taas se ilmeni aivotyränä ja suurikielisyytenä. Kaniineilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia, kun annos oli enintään 80 mg/kg/vrk (4-kertainen ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [mg/m²/vrk] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksiipropyli-β-syklodekstriini, nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön) E 420, propyleeniglykoli E 1520, keinotekoinen kirsikan aromiaine 1 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E 1520 ja etanolia), keinotekoinen kirsikan aromiaine 2 (sisältää 1,2-propyleeniglykolia E 1520), keinotekoinen karamelliaromi, natriumsakkariini, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH-säätelyyn), puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä 1 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvasulkimella suljettu Sporanox-oraaliliuospulla avataan seuraavasti: paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja kierrä sitä samanaikaisesti vastapäivään.

Sporanox-oraaliliuospakkaus sisältää mittamukin. Käytä mittamukia samoin päin kuin se on kiinnitetty pulloon. Varmista, että mukin mitta-asteikkopuoli (mukin pienempi osa) on yläpuolella; mukin tämä osa täytetään. Muki on oikeinpäin, kun sivuilla olevat nuolet osoittavat ylöspäin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
PL 15
02621 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12546

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.09.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.9.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sporanox 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Sporanox oral lösning innehåller 10 mg itraconazol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml Sporanox oral lösning innehåller:

400 mg hydroxipropyl- β (cyklodextrin)

198 mg sorbitol

104 mg propylenglykol

0,005 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Sporanox oral lösning är en klar, gul till svagt bärnstensfärgad lösning med en doft av körsbär.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sporanox oral lösning är indicerad:

- för behandling av oral och/eller esofageal candidiasis hos HIV-positiva patienter eller andra patienter med nedsatt immunförsvar.
- som profylax, mot djupa svampinfektioner som förutses vara itraconazolkänsliga, hos patienter med hematologisk malignitet eller som genomgår benmärgstransplantation och som förväntas bli neutropena (dvs. $<0,5 \times 10^9/l$) när standardterapi anses olämplig. För närvarande är data över klinisk effekt vid aspergillosprofylax otillräckliga.

Hänsyn ska tas till nationella och/eller lokala behandlingsrekommendationer för antimykotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

För optimal absorption ska Sporanox oral lösning intas mellan måltiderna (patienterna bör avstå från att äta under minst 1 timme efter intag).

Vid behandling av oral och/eller esofageal candidiasis ska lösningen sköljas runt i munhålan (under cirka 20 sekunder) och sväljas. Munnen ska inte sköljas ur efter nedsväljning.

- Behandling av oral och/eller esofageal candidiasis: 200 mg (2 doseringsmått) dagligen, helst fördelat på två doser eller alternativt som en dos, i en vecka. Om ingen förbättring inträtt efter en vecka bör behandlingen fortgå i ytterligare en vecka.
- Behandling av flukonazolresistent oral och/eller esofageal candidiasis: 100 till 200 mg (1-2 doseringsmått) 2 gånger dagligen i två veckor. Om ingen förbättring inträtt efter två veckor bör behandlingen fortgå i ytterligare två veckor. Dosen 400 mg per dag bör inte ges under längre

tid än 14 dagar om inga tecken på förbättring ses.

- Profylax mot svampinfektioner: 5 mg/kg dagligen fördelat på 2 doser. I kliniska studier startades profylaktisk behandling omedelbart före cytostatikabehandlingen och vanligtvis en vecka före transplantation. Nästan samtliga påvisade djupa svampinfektioner i studierna förekom hos patienter med ett neutrofilantal $<0,1 \times 10^9/l$. Behandlingen fortsatte tills neutrofil remission uppnåts (dvs. $>1,0 \times 10^9/l$).

Farmakokinetiska parametrar i kliniska studier på neutropena patienter visar på en betydande interindividuell variation. Bestämning av läkemedelskoncentration bör övervägas, särskilt vid gastrointestinal skada, diarré och under förlängd behandling med Sporanox oral lösning.

Användning hos patienter med motilitetsstörningar i magtarmkanalen

Vid behandling av patienter med allvarliga svampinfektioner eller vid administrering som svampprofylax till dem med onormal motilitet i magtarmkanalen, bör patienterna övervakas noggrant och när det är lämpligt och möjligt ska bestämning av läkemedelskoncentrationen övervägas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sporanox oral lösning för barn har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Användning av Sporanox oral lösning hos pediatrika patienter rekommenderas inte om inte den potentiella nyttan uppväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

Profylax mot svampinfektioner: effektdata på neutropena barn saknas. Erfarenheten av läkemedlets säkerhet med dosen 5 mg/kg dagligen fördelat på 2 doser är begränsad (se avsnitt 4.8).

Äldre

Eftersom det endast finns begränsade kliniska data om användning av Sporanox oral lösning hos äldre rekommenderas användning av Sporanox oral lösning till dessa patienter bara om den potentiella nyttan uppväger de eventuella riskerna. I allmänhet rekommenderas att dosen till en äldre patient bör beaktas med hänsyn till en högre frekvens av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt andra samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Exponeringen för itraconazol kan vara lägre hos vissa patienter med njurinsufficiens och en större variation mellan patienterna observerades bland patienter av denna typ som fick kapselformuleringen (se avsnitt 5.2). Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet och dosjustering eller byte till ett alternativt läkemedel mot svamp kan övervägas baserat på en bedömning av den kliniska effekten.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Sporanox oral lösning är kontraindicerad hos patienter med känd överkänslighet mot itraconazol eller mot något hjälpämne.

- Sporanox oral lösning ska inte ges till patienter som uppvisar tecken på kammardysfunktion, t.ex. hjärtsvikt, eller som tidigare haft hjärtsvikt, med undantag för behandling av livshotande eller annan allvarlig infektion, se 4.4 Varningar och försiktighet.
- Sporanox oral lösning får inte ges till gravida kvinnor annat än i livshotande fall (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerad med Sporanox oral lösning, såsom nedan angivna exempel (se avsnitt 4.4 och 4.5):

Analgetika; anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol		
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin		
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Venetoklax (hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi, vid start och under dositeringsfasen med venetoklax)	
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	Eplerenon	Kinidin
Bepridil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonell hypertension)
Dofetilid	Lerkanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel; antiemetika; medel vid förstoppning; medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Immunsuppressiva medel		
Voklosporin		
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika; neuroleptika, lugnande medel och sömmedel		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oralt)	Quetiapin	Triazolam
Urologiska medel		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion)

		eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion)
Dapoxetin	Fesoterodin (hos patienter med måttligt till gravt 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 metaboliserares av CYP2D6, intermediära metaboliserares av CYP2D6 eller snabba metaboliserares som tar en stark eller moderat CYP2D6-hämmare.	

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos patienter med motilitetsstörningar i magtarmkanalen

Vid behandling av patienter med allvarliga svampinfektioner eller vid administrering som svampprofylax till dem med onormal motilitet i magtarmkanalen, bör patienterna övervakas noggrant och när det är lämpligt och möjligt ska bestämning av läkemedelskoncentrationen övervägas.

Korsreaktion

Uppgift saknas angående korsreaktion mellan itraconazol och andra antimykotiska azoler. Försiktighet bör iaktas om Sporanox oral lösning ordineras 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.

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

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, dos och behandlingstidens längd och individuella riskfaktorer för hjärtsvikt. 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.

Försiktighet bör iaktas när itraconazol och kalciumblockerare ges samtidigt (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. Några av dessa fall innefattade patienter utan tidigare leversjukdom. Några av dessa fall har observerats under den första månadens behandling, varav några under första veckan. Övervakning av leverfunktionen bör övervägas hos patienter som behandlas med Sporanox. Patienter bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet buksmärter eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras. De flesta fall av

svår levertoxicitet innefattade patienter med tidigare leversjukdom, behandlade för systemiska indikationer, med andra betydande sjukdomstillstånd och/eller användning andra levertoxiska läkemedel.

Pediatrik population

Endast begränsade kliniska data om användning av Sporanox oral lösning hos pediatrika patienter finns tillgängliga. Användning av Sporanox oral lösning hos pediatrika patienter rekommenderas inte om inte den potentiella nyttan uppväger de eventuella riskerna.

Äldre

Eftersom det endast finns begränsade kliniska data om användning av Sporanox oral lösning hos äldre rekommenderas användning av Sporanox oral lösning till dessa patienter bara om den potentiella nyttan uppväger de eventuella riskerna. I allmänhet rekommenderas att dosen till en äldre patient bör beaktas med hänsyn till en högre förekomst av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt andra samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet. Det rekommenderas att patienter med nedsatt leverfunktion övervakas noggrant vid behandling med itraconazol. När beslut fattas om huruvida behandling ska påbörjas med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4, rekommenderas att hänsyn tas till den förlängda halveringstiden för eliminering som observerats i den kliniska studien med orala engångsdoser av itraconazol-kapslar hos patienter med levercirros.

Behandling med Sporanox avråds starkt hos patienter med höga eller avvikande leverenzymvärden eller aktiv leversjukdom eller som tidigare uppvisat levertoxicitet med andra läkemedel, om det inte är fråga om en allvarlig eller livshotande situation där den förväntade nyttan uppväger risken. Det rekommenderas att leverfunktionen övervakas hos patienter med avvikande leverfunktion sedan tidigare eller hos dem som upplevt levertoxicitet med andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itraconazol hos patienter med nedsatt njurfunktion. Exponeringen för itraconazol kan vara lägre hos vissa patienter med njurinsufficiens och en större variation mellan patienterna observerades när dessa patienter fick kapselformuleringen (se avsnitt 5.2). Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet och dosjustering eller byte till ett annat svampdödande läkemedel kan övervägas baserat på bedömningen av den kliniska effekten.

Profylax hos neutropena patienter

I kliniska studier var diarré den vanligaste biverkan. Denna gastrointestinala störning kan resultera i försämrad absorption och förändring av den mikro-biologiska floran så att svampkolonisation potentiellt gynnas. Under sådana omständigheter bör utsättande av Sporanox oral lösning övervägas.

Behandling av patienter med grav neutropeni

Behandling av oral och/eller esofageal candidiasis med Sporanox oral lösning har inte studerats hos patienter med grav neutropeni. Med anledning av de farmakokinetiska egenskaperna (se avsnitt 5.2) rekommenderas att Sporanox oral lösning inte används som initial behandling hos patienter med en omedelbar risk för systemisk candidiasis.

Hörsselförlust

Övergående eller permanent hörsselförlust har rapporterats hos patienter som behandlats med itraconazol. Flera av dessa rapporter inkluderar samtidig administrering av kinidin, vilket är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Hörsselförlusten upphör vanligtvis då behandlingen avbryts, men kan bli bestående hos vissa patienter.

Cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros har variationer i plasmanivåer av itraconazol observerats vilket kan leda till subterapeutiska koncentrationer. Risken för subterapeutiska koncentrationer kan vara högre hos patienter yngre än 16 år. Om en patient inte svarar på behandling med Sporanox oral lösning bör byte till alternativ behandling övervägas.

Neuropati

Vid neuropati som misstänks vara orsakad av Sporanox oral lösning bör behandlingen utsättas.

Korsresistens

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

Interaktionspotential

Samtidig behandling med itraconazol och vissa läkemedel kan leda till förändrad effekt eller säkerhet av itraconazol eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Till exempel kan användning av itraconazol tillsammans med CYP3A4-inducerande medel leda till subterapeutiska plasmakoncentrationer av itraconazol och därmed behandlingssvikt. Dessutom kan användning av itraconazol tillsammans med vissa CYP3A4-substrat leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och allvarliga och/eller potentiellt livshotande biverkningar, såsom QT-förlängning och ventrikulär takyarytmi, inklusive fall av torsade de pointes, en potentiellt dödlig arytm. Förskrivaren bör konsultera produktresumén för det samtidigt administrerade läkemedlet för ytterligare information om allvarliga eller livshotande biverkningar som kan uppkomma vid förhöjd plasmakoncentration av läkemedlet. För rekommendationer med avseende på samtidig administrering av läkemedel som är kontraindicerade, inte är rekommenderade eller rekommenderade att användas med försiktighet i kombination med itraconazol, se avsnitt 4.3 och 4.5.

Utbytbarhet

Det rekommenderas inte att växla mellan Sporanox kapslar och Sporanox oral lösning. Detta beror på att exponeringen för itraconazol är högre med oral lösning än med kapslar när samma dos av läkemedlet ges.

Hjälpämnen i Sporanox oral lösning

Sporanox oral lösning innehåller 7 920 mg sorbitol per 40 ml dos motsvarande 198 mg/ml. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Sporanox oral lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 40 ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Sporanox oral lösning innehåller 0,2 mg alkohol (etanol) per 40 ml dos motsvarande 0,005 mg/ml. Mängden i 40 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel har inga märkbara effekter.

Sporanox oral lösning innehåller 16 000 mg cyklodextrin(er) per 40 ml dos motsvarande 400 mg/ml. Cyklodextriner kan orsaka problem i mage/tarm så som diarré. Det saknas tillräcklig information om effekterna av cyklodextriner för barn som är yngre än 2 år. Därför måste nytta/risk bedömas enskilt för varje patient med Sporanox oral lösning (se avsnitt 4.2).

Sporanox oral lösning innehåller 4,2 g propylenglykol per 40 ml dos motsvarande 104 mg/ml och får inte användas under graviditet utom i livshotande fall där den potentiella nyttan för modern överväger

den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.3). Sporanox oral lösning får inte användas under amning (se avsnitt 4.6). Samtidig användning av andra substrat för alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera biverkningar hos barn som är yngre än 5 år. Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, så som akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Itrakonazol metaboliseras främst via CYP3A4. Andra substanser som antingen delar denna metaboliseringsväg eller påverkar CYP3A4-aktiviteten kan påverka farmakokinetiken för itrakonazol. Ittrakonazol är en stark CYP3A4-hämmare, en P-glykoproteinhämmare och hämmare av BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

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

Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av itrakonazol listas per läkemedelsklass i tabell 1 nedan. Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itrakonazol listas i tabell 2 nedan. På grund av antalet interaktioner är de eventuella förändringarna av säkerhet och effekt för interagerande läkemedel inte inkluderade. Förteckningen med exempel på interagerande läkemedel i tabellerna nedan är inte fullständig och därför ska produktresumén för varje läkemedel som administreras samtidigt med itrakonazol konsulteras för information gällande metaboliseringsväg, interaktionsvägar, möjliga risker och specifika åtgärder att vidta när det gäller samadministrering.

Interaktionerna som beskrivs i dessa tabeller är grupperade som kontraindicerad, rekommenderas inte eller använd med försiktighet med itrakonazol, 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 itrakonazol 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 itrakonazol och upp till två veckor efter avslutad behandling med itrakonazol.
- ”Rekommenderas inte”: Användning av läkemedlet ska undvikas under och upp till två veckor efter att behandlingen med itrakonazol 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 rekommenderas när läkemedlet administreras samtidigt med itrakonazol. 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 dessa tabeller har karakteriserats i studier som utfördes med rekommenderade doser av itrakonazol. Interaktionens omfattning kan dock vara beroende av den dos itrakonazol som administreras. En kraftigare interaktion kan uppkomma vid en högre dos eller med ett kortare doseringsintervall. Extrapolering av resultaten till andra doseringsregimer eller andra läkemedel bör ske med försiktighet.

När behandlingen avslutas minskar plasmakoncentrationen av itrakonazol 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 mer gradvis. Detta är särskilt viktigt att beakta när behandling med substanser vars metabolism påverkas av itrakonazol inleds (se avsnitt 5.2).

Tabell 1: Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av itrakonazol, listade per läkemedelsklass

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itrakonazolnivåer (↑ = 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; antimykobakteriella medel		
Isoniazid	Även om det inte har studerats direkt minskar isoniazid sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Rekommenderas inte
Rifampicin p.o. 600 mg OD	Itrakonazol AUC ↓	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Rekommenderas inte
Ciprofloxacin p.o. 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Använd med försiktighet
Erytromycin 1 g	Itrakonazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Använd med försiktighet
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Även om det inte har studerats direkt minskar dessa läkemedel sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Rekommenderas inte
Fenytoin p.o. 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxiittrakonazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Rekommenderas inte
Antineoplastiska medel		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	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 itrakonazol.	Kontraindicerat
Efavirenz 600 mg	Itrakonazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxiittrakonazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Rekommenderas inte
Nevirapin p.o. 200 mg OD	Itrakonazol 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 itrakonazol.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itrakonazolnivåer (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Indinavir p.o. 800 mg TID	Itrakonazolkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Kalciumantagonister		
Diltiazem	Även om det inte har studerats direkt ökar diltiazem sannolikt koncentrationen av itrakonazol.	Använd med försiktighet
Läkemedel för syrarelaterade sjukdomar		
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 läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg BID	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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = 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 sublinguallt), 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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = 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; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av isavukonazol.	Kontraindicerat
Bedakilin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av bedakilin.	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Rifabutinkoncentration ↑ (omfattning okänd)	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dalmanid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 itraconazol 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Venetoklax	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av venetoklax.	Kontraindicerat hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi vid start och under dositeringsfasen med venetoklax. I övrigt inte rekommenderat såvida inte fördelarna överväger riskerna. Se produktresumén för venetoklax.
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (t.ex. vinflunin, vinorelbin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 molekylde).	Rekommenderas inte
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib C_{max} ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Rekommenderas inte
Alitreinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, Tretinoin (oralt)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Apixaban, edoxaban, 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, 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 TID	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)		
Bepidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (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 dessa läkemedel.	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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Kortikosteroider för systemiskt bruk; läkemedel för 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 INH 1 mg SD	Budesonid INH 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 INH 1 mg BID	Flutikason INH 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
Läkemedel vid diabetes		
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 dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Immunsuppressiva medel		
Voklosporin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av voklosporin.	Kontraindicerat
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 dessa läkemedel.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Takrolimus i.v. koncentration ↑	Använd med försiktighet
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lomitapid	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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; neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel		
Lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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
Bupiron 10 mg	Bupiron 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter oromukosal administrering.	Använd med försiktighet
Risperidon 2-8 mg/dag	Risperidon och aktiv metabolit koncentration ↑	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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Andningsorganen: Övriga läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg BID	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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av ivakaftor.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Köns hormoner och modulatorer av könsorgan; andra gynekologiska medel		
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 gravt 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.	Gravt nedsatt njurfunktion: Kontraindicerat Måttligt eller gravt 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 i övrigt inte.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektil dysfunktion och benign 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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
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 moderat 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

OD = en gång dagligen
 BID = två gånger dagligen
 TID = tre gånger dagligen
 SD = enkeldos

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Epidemiologiska data efter exponering av Sporanox under första trimestern av graviditeten, främst hos patienter som fick korttidsbehandling mot vulvovaginal candidiasis, uppvisade ingen ökad risk för missbildningar jämfört med kontrollpersoner som inte utsatts för några kända teratogener. I en råttmodell har det påvisats att itraconazol passerar placenta.

Fertila kvinnor

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

Amning

Mycket små mängder av itraconazol passerar över i modersmjölk. Sporanox oral lösning ska inte användas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. När man framför fordon och använder maskiner måste hänsyn tas till att biverkningar som yrsel, synrubbingar och hörsel förlust (se avsnitt 4.8) kan inträffa i vissa fall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna av Sporanox oral lösning i kliniska studier och/eller i spontanrapportering är yrsel, huvudvärk, dysgeusi, dyspné, hosta, buksmärta, diarré, kräkningar, illamående, dyspepsi, hudutslag och feber. De allvarligaste biverkningarna var allvarliga allergiska reaktioner, hjärtsvikt/kronisk hjärtinsufficiens/lungödem, pankreatit, allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig, akut leversvikt) samt allvarliga hudreaktioner. Se delavsnittet *Biverkningstabell* för frekvenser och andra observerade biverkningar. Se avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) för ytterligare information om andra allvarliga biverkningar.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabellen nedan härrör från öppna och dubbelblinda kliniska studier med Sporanox oral lösning som omfattade 889 patienter med orofaryngeal och esofageal candidiasis samt från spontanrapportering.

Nedanstående tabell visar biverkningar enligt organsystem. Inom varje organsystem presenteras biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar	
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet*
<i>Ingen känd frekvens</i>	Serumsjuka, angioneurotiskt ödem, anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
<i>Mindre vanliga</i>	Hypokalemi
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Yrsel, huvudvärk, dysgeusi
<i>Mindre vanliga</i>	Perifer neuropati*, parestesi, hypestesi
Ögon	
<i>Mindre vanliga</i>	Synstörningar (inklusive dubbelseende och dimsyn)

Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga</i>	Tinnitus
<i>Ingen känd frekvens</i>	Övergående eller permanent hörsselförlust*
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga</i>	Hjärtsvikt
<i>Ingen känd frekvens</i>	Kronisk hjärtinsufficiens*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga</i>	Dyspné, hosta
Magtarmkanalen	
<i>Vanliga</i>	Buksmärtor, diarré, kräkningar, illamående, dyspepsi
<i>Mindre vanliga</i>	Förstoppning
<i>Ingen känd frekvens</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	Leversvikt*, hyperbilirubinemi
<i>Ingen känd frekvens</i>	Allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt)*
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga</i>	Hudutslag
<i>Mindre vanliga</i>	Urtikaria, klåda
<i>Ingen känd frekvens</i>	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, alopeci, fotosensitivitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mindre vanliga</i>	Muskelvärk, ledvärk
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	Menstruationsstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Vanliga</i>	Feber
<i>Mindre vanliga</i>	Ödem
Undersökningar och provtagningar	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökade nivåer av kreatinfosfokinase i blodet

* se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande är en lista på ytterligare biverkningar som är förknippade med itraconazol som har rapporterats i kliniska studier med Sporanox kapslar och Sporanox i.v. förutom biverkningen ”Inflammation på injektionsstället”, som endast berör den intravenösa administreringsvägen.

Infektioner och infestationer: Sinusit, övre luftvägsinfektion, rinit

Blodet och lymfsystemet: Granulocytopeni

Immunsystemet: Anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition: Hyperglykemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Psykiatriska tillstånd: Förvirring

Centrala och perifera nervsystemet: Sömnighet, skakningar

Hjärtat: Vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: Hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Lungödem, dysfoni

Magtarmkanalen: Störningar i magtarmkanalen, flatulens

Lever och gallvägar: Hepatit, gulsot, onormal leverfunktion

Hud och subkutan vävnad: Erytematösa utslag, hyperhidros

Njurar och urinvägar: Nedsatt njurfunktion, pollakisuri, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Erektill dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: Allmänt ödem, ansiktsödem, bröstsmärtor, smärtor, trötthet, frossa

Undersökningar och provtagningar: Ökat ALAT-värde, ökat ASAT-värde, ökade halter alkaliskt fosfat i blodet, ökad laktatdehydrogenas i blodet, förhöjd blodurea, ökad gamma-glutamyltransferas, ökade leverenzymvärden, avvikande urinanalys

Pediatrik population

Säkerheten för Sporanox oral lösning utvärderades hos 250 pediatrika patienter i åldrarna 6 månader till 14 år som deltog i fem öppna kliniska prövningar. Dessa patienter fick minst en dos av Sporanox oral lösning för profylaktisk behandling av svampinfektion, eller för behandling av muntorsk eller systemiska svampinfektioner.

Baserat på sammanställda säkerhetsdata från dessa kliniska prövningar var de mycket vanligt rapporterade biverkningarna hos pediatrika patienter kräkningar (36,0 %), feber (30,8 %), diarré (28,4 %), slemhinneinflammation (23,2 %), hudutslag (22,8 %), buksmärta (17,2 %), illamående (15,6 %), hypertoni (14,0 %) och hosta (11,2 %). Biverkningsbilden hos pediatrika patienter är likartad den som observerats hos vuxna men incidensen är högre hos de pediatrika 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

Generellt har biverkningar som rapporterats vid överdosering varit i överensstämmelse med biverkningarna som redan angetts för itraconazol i denna produktresumé (se avsnitt 4.8).

Behandling

Vid överdosering ska understödande åtgärder vidtas. Itraconazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Specifik antidot saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazol- och tetrazolderivat
ATC-kod: J02AC02

Verkningsmekanism

Itrakonazol hämmar 14 α -demetylas hos svampen, vilket leder till brist på ergosterol och störning av svampens membransyntes.

PK/PD-förhållande

PK/PD-förhållandet för itraconazol, liksom för triazoler i allmänhet, är till stor del okänt och kompliceras av att kunskapen om antimykotikas farmakokinetik är begränsad.

Resistensmekanism(er)

Svampars resistens mot azoler verkar utvecklas långsamt och är ofta ett resultat av flera genetiska mutationer. Följande mekanismer har beskrivits:

- Överuttryck av *ERG11*, den gen som kodar för 14 α -demetylas (målenzymet).
- Punktmutationer i *ERG11* som leder till att 14 α -demetylas får minskad affinitet för itraconazol
- Överuttryck av transportproteiner för läkemedel, vilket resulterar i ökat utflöde av itraconazol från svampceller (dvs. att itraconazol avlägsnas från sitt mål)
- Korsresistens. Korsresistens bland medlemmar i läkemedelsgruppen azoler har observerats inom *Candida*-arten, även om resistens mot en av gruppens medlemmar inte nödvändigtvis behöver innebära resistens mot andra azoler.

Brytpunkter

Brytpunkter för itraconazol har fastställts av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST), brytpunkter för svampdödande medel, version 10.0, gällande från 4.2.2020.

<i>Candida</i> - och <i>Aspergillus</i> -arter	Minsta hämmande koncentration (MIC) brytpunkt (mg/l)	
	≤ S (känslig)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Det finns för närvarande otillräckligt stöd för att fastställa kliniska brytpunkter för *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* och icke-artrelaterade brytpunkter för *Candida*.

Det finns för närvarande otillräckligt stöd för att fastställa kliniska brytpunkter för *Aspergillus niger*^{4,5} och icke-artrelaterade brytpunkter för *Aspergillus* spp.⁵.

¹ Övervakning av lägsta azolkoncentrationer hos patienter som behandlas för svampinfektioner rekommenderas.

² Area of technical uncertainty (ATU) är 2. Rapportera som R med följande kommentar: "I vissa kliniska situationer (icke-invasiva infektionsformer) kan itraconazol användas förutsatt att tillräcklig exponering säkerställs".

³ Epidemiologiska cut-off-värden (ECOFFs) för dessa arter är i allmänhet högre än för *C. albicans*.

⁴ Epidemiologiska cut-off-värden (ECOFFs) för dessa arter är i allmänhet en tvåfaldig utspädning högre än för *A. fumigatus*.

⁵ MIC-värden för isolat av *A. niger* och *A. versicolor* är i allmänhet högre än för *A. fumigatus*. Om detta kan översättas som ett sämre kliniskt svar är inte känt.

Brytpunkter för itraconazol har inte fastställts för *Candida*-arter och filamentösa svampar med hjälp av

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) metoder, M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2:a utgåvan, 2020.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör man inhämta expertråd när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan av behandlingen, åtminstone vad gäller vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas.

Svampars *in vitro*-känslighet för itraconazol beror på inokulatets storlek, inkuberingstemperaturen, svampens tillväxtfas och det odlingsmedium som används. Av dessa skäl kan den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av itraconazol variera avsevärt. Känsligheten i tabellen nedan baseras på MIC₉₀ <1 mg itraconazol/l. Det föreligger ingen korrelation mellan *in vitro*-känslighet och klinisk effekt.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (tidigare <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (tidigare <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Naturligt resistenta organismer
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Dessa organismer kan påträffas hos patienter som har återvänt efter resa utanför Europa.

² Itraconazolresistenta stammar av *Aspergillus fumigatus* har rapporterats.

³ Naturligt intermediär känslighet.

Pediatrik population

Tolerabilitet och säkerhet för itraconazol oral lösning studerades i den profylaktiska behandlingen av svampinfektioner hos 103 neutropena pediatrika patienter i åldrarna 0 till 14 år (median 5 år) i en öppen, okontrollerad fas 3-klinisk studie. De flesta patienter (78 %) genomgick allogena benmärgstransplantationer för hematologiska maligniteter. Alla patienter fick 5 mg/kg/dag itraconazol oral lösning i singeldos eller uppdelade doser. På grund av studieupplägget kan ingen formell slutsats dras beträffande effekt. De vanligaste biverkningarna som anses med säkerhet eller möjligen vara relaterade till itraconazol var kräkningar, onormal leverfunktion och buksmärta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Itraconazol

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Maximala plasmakoncentrationer nås inom 2,5 timmar efter administrering av den orala lösningen. Som en följd av icke-linjär farmakokinetik ackumuleras itraconazol i plasma vid upprepad dosering. Steady state-koncentrationer nås vanligen inom 15 dagar med C_{max} och AUC värden 4 till 7-faldigt högre än de som ses efter en singeldos. Steady state C_{max} -värden på ca 2 µg/ml nås efter oral administrering av 200 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden hos itraconazol sträcker sig vanligen från 16–28 timmar efter en 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. Itraconazoleclearance minskar vid högre doser på grund av mättad levermetabolism.

Absorption

Intraconazol absorberas snabbt efter administrering av den orala lösningen. Maximala plasmanivåer av itraconazol nås inom 2,5 timme vid administrering av den orala lösningen (fastande). Den observerade absoluta biotillgängligheten av itraconazol vid samtidigt födointag är cirka 55 % och ökar med 30 % när den orala lösningen tas på fastande mage. Exponeringen för itraconazol är större med den orala lösningen än med kapselformuleringen när samma dos av läkemedlet ges (se avsnitt 4.4).

Distribution

Det mesta av itraconazol i plasma är bundet till protein (99,8 %), huvudsakligen till albumin (99,6 % för hydroximetaboliten). Itraconazol har också en markant affinitet för lipider. Bara 0,2 % av itraconazol i plasma finns som fritt läkemedel. Itraconazol uppvisar en stor skenbar distributionsvolym i kroppen (>700 l), vilket tyder på en omfattande distribution i vävnader. Koncentrationen i lunga, njure, lever, ben, magsäck, mjälte och muskler visade sig vara två till tre gånger högre än motsvarande plasmanivåer, och upptaget i keratinösa vävnader, särskilt hud, är upp till fyra gånger större. Koncentrationen i cerebrospinalvätskan är mycket lägre än i plasma, men effekt vid infektioner i cerebrospinalvätskan har påvisats.

Metabolism

Itraconazol metaboliseras i stor utsträckning i levern till ett stort antal metaboliter. *In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet som är involverat i itraconazols metabolism. Huvudmetaboliten är hydroxiitraconazol som *in vitro* uppvisat en med itraconazol jämförbar fungicid effekt, den lägsta plasmanivån (dalvärdet) av denna metabolit är cirka två gånger högre än den som noterats för itraconazol.

Eliminering

Itraconazol utsöndras huvudsakligen som inaktiva metaboliter i urinen (35 %) och via avföringen (54 %) inom en vecka efter en dos oral lösning. Utsöndring av itraconazol och den aktiva metaboliten hydroxiitraconazol via njurarna utgör mindre än 1 % av en intravenös dos. Baserat på en oral, radioaktivt märkt dos, varierar den fekala utsöndringen av oförändrat läkemedel mellan 3-18 % av dosen. Eftersom redistribution av itraconazol från keratinösa vävnader verkar vara försumbar är eliminering av itraconazol från dessa vävnader relaterad till regeneration av epidermis. I motsats till

plasma kvarstår koncentrationen i hud i 2–4 veckor efter utsättande av en 4-veckors behandling och i nagelkeratin, där itraconazol kan påvisas så tidigt som 1 vecka efter behandlingens början, under minst 6 månader efter slutet på en 3-månaders behandlingsperiod.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Itraconazol metaboliseras framförallt i levern. En farmakokinetikstudie utfördes på 6 friska försökspersoner och 12 personer med levercirros vilka fick en 100 mg singeldos av itraconazol givet som en kapsel. En statistiskt signifikant minskning av genomsnittlig C_{max} (47 %) och en tvåfaldig ökning av halveringstiden av itraconazol (37 ± 17 jämfört med 16 ± 5 timmar) observerades hos individer med levercirros jämfört med friska försökspersoner. Den totala exponeringen av itraconazol, baserat på AUC, var emellertid likartad hos personer med levercirros och hos friska försökspersoner. Inga data finns att tillgå avseende långtidsanvändning av itraconazol hos patienter med levercirros (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till 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 ml/min \times 1,73 m² 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 itraconazol (T_{max} , C_{max} och AUC_{0-8h}). Profilerna över plasmakoncentration avsatt mot tiden uppvisade en stor interindividuell variation i alla tre grupperna.

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

Det saknas data från långtidsbehandling med itraconazol av patienter med nedsatt njurfunktion. Dialys har ingen effekt på halveringstiden eller clearance av itraconazol eller hydroxiitraconazol (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Pediatrisk population

Två farmakokinetiska studier har genomförts hos neutropena barn i åldrarna 6 månader till 14 år i vilka itraconazol oral lösning administrerades med dosen 5 mg/kg en gång eller två gånger dagligen. Exponeringen av itraconazol var något högre hos de äldre barnen (6 till 14 år) jämfört med de yngre barnen. Hos alla barnen uppnåddes effektiva plasmakoncentrationer av itraconazol inom 3 till 5 dagar efter påbörjad behandling och kvarstod under hela behandlingen.

Hydroxipropyl- β (cyklodextrin)

Den orala biotillgängligheten för hydroxipropyl- β (cyklodextrin) givet som ett lösningsmedel för itraconazol i oral lösning, är i medeltal lägre än 0,5 % och liknar den för hydroxipropyl- β (cyklodextrin) ensamt. Den låga biotillgängligheten för hydroxipropyl- β (cyklodextrin) påverkas inte av närvaro av föda och är lika efter singel- och upprepad administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol

Itraconazol är inte en primär karcinogen hos råttor upp till 13 mg/kg/dag (hanar) och 52 mg/kg/dag

(honor) eller mus upp till 80 mg/kg/dag (1 gång maximal rekommenderad dos till människa [MRHD] baserat på mg/m²/dag).

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 råttor (1- och 2-gång MRHD baserat på mg/m²/dag), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytsystemet, men detta tros ha liten klinisk relevans vid rekommenderad klinisk användning. Hos unga hundar observerades en total lägre benmineraldensitet efter kronisk administrering av itrakonazol (ingen toxicitet observerades upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger MRHD baserat på mg/m²/dag)). Hos råttor observerades en minskad benplattsaktivitet, förtunning av zona compacta i de större benen och en ökad benskörhet.

Hydroxipropyl-β (cyklodextrin)

Prekliniska data visar inte på någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet. I en karcinogenicitetsstudie på råttor förorsakade hydroxipropyl-β (cyklodextrin) adenocarcinom i tjocktarmen (vid 5 000 mg/kg/dag dos (3 gånger MRHD på 16 g baserat på mg/m²/dag)) och exokrint adenocarcinom i bukspottskörteln (vid alla dosnivåer testade 500, 2 000 och 5 000 mg/kg/dag (0,3, 1,2 samt 3 gånger MRHD på 16 g baserat på mg/m²/dag)). Dessa fynd observerades inte i en liknande cancerstudie på mus. Den kliniska relevansen av tjocktarmsadenocarcinom är låg och mekanismen för induktion av exokrint bukspottskörteladenocarcinom anses inte vara relevant för människa.

Reproduktionseffekter

Itakonazol sågs orsaka en dosrelaterad ökning av maternell toxicitet, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råttor från 40 mg/kg/dag (1 gång MRHD baserat på mg/m²/dag) och mus från 80 mg/kg/dag (1 gång MRHD baserat på mg/m²/dag). Hos råttor bestod teratogeniciteten av omfattande skeletala defekter, hos mus av encefalocele och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin upp till 80 mg/kg/dag dos (4 gånger MRDH baserat på mg/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropyl-β (cyklodextrin), sorbitol (flytande icke-kristalliserande) E 420, propylenglykol E 1520, körsbärssmak 1 (innehåller 1,2-propylenglykol E 1520 och etanol), körsbärssmak 2 (innehåller 1,2-propylenglykol E 1520), karamellsmak, sackarinnatrium, saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justering), renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år. Bruten förpackning är hållbar i 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska, 150 ml med barnsäkert skruvlock av polypropylen och en LDPE-tätning. Doseringsmått à 10 ml medföljer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sporanox oral lösning levereras i flaskor med barnsäkert lock och bör öppnas på följande sätt: tryck ner plastlocket och skruva motsols. Ett doseringsmått levereras med Sporanox oral lösning. Använd doseringsmättet precis som det sitter på flaskan. Se till att delen med graderingarna (den del som rymmer minst) är uppåt. Det är den delen du ska fylla. När pilarna på mättets sida pekar uppåt är rätt del uppåt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy
PB 15
02621 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12546

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.09.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 01.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.9.2023