

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Itrakonazol Actavis 100 mg, hård kapsel

2. KVALITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg itraconazol.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje hård kapsel innehåller 244 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Nr 0 hård gelatinkapsel, ogenomskinligt grönt hölje och kapselkärna, med gulaktiga/beige runda mikrogranulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av följande svampinfektioner, som verifierats genom direktmikroskopi och/eller odling, då systembehandling anses nödvändig:

Candidavaginit, oral candidiasis, pityriasis versicolor, svampinfektioner i hud och naglar.

Officiella riktlinjer för användning av antimykotika bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Candidavaginit:

200 mg på morgonen och 200 mg på kvällen under en dag.

Oral candidiasis:

100 mg dagligen i 2 veckor.

Pityriasis versicolor:

200 mg dagligen i 1 vecka.

Svampinfektion på kroppen: 100 mg dagligen i 2 veckor.

Fotsvamp/handsvamp:

100 mg dagligen i 4 veckor.

Nagelsvamp:

Pulsbehandling:

Tånaglar med eller utan infekterade fingernaglar:

200 mg 2 gånger dagligen i 7 dagar, följt av ett 3 veckors behandlingsfritt intervall. Detta upprepas till totalt 3 omgångar.

Fingernaglar:

200 mg 2 gånger dagligen i 7 dagar, följt av ett 3 veckors behandlingsfritt intervall. Detta upprepas till totalt 2 omgångar, förutsatt att svampinfektionen inte involverar hela nagelplattan och nagelmatriken, då bör 3 pulsbehandlingar ges.

eller:

200 mg dagligen i 3 månader.

Vid behandling av speciella patientgrupper såsom äldre, patienter med nedsatt immunförsvar, nedsatt lever- eller njurfunktion se avsnitt 4.4.

Optimal klinisk effekt uppnås 2-4 veckor efter avslutad behandling av svampinfektioner i huden och 6-9 månader efter avslutad behandling av svampinfektion i naglarna. Detta beror på att itraconazol elimineras långsammare från hud och naglar än från plasma.

Pediatrisk population

Eftersom kliniska data med avseende på användningen av itraconazol oral lösning till pediatrika patienter är begränsad, rekommenderas inte användning om inte den potentiella nyttan uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4).

Profylax vid svampinfektioner: det finns inga effektdata tillgängliga för neutropena barn. Begränsad erfarenhet vad gäller säkerhet finns vid dosen 5 mg/kg dagligen given i 2 omgångar (se avsnitt 4.8).

Äldre

Eftersom kliniska data med avseende på användningen hos äldre patienter är begränsad, rekommenderas Itraconazol Actavis endast till äldre patienter om den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna. Generellt rekommenderas att dosvalet noga övervägs för en äldre patient så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data finns tillgängliga vid användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas när detta läkemedel ges till denna patientpopulation. (Se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga vid användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itraconazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt. Försiktighet bör iakttas vid administrering av detta läkemedel till denna patientpopulation och dosjustering kan övervägas.

Reducerad syranivå i magsäcken:

Absorptionen av itraconazol från itraconazol kapslar kan försämrast när syranivån i magsäcken minskar. Hos patienter som behandlas med syraneutraliserande medel (t.ex. aluminiumhydroxid) skall dessa tas minst två timmar efter intag av itraconazol kapslar.

Patienter med aklorhydri, såsom vissa aids-patienter och patienter som behandlas med syrahämmande medel (t.ex. H2-blockerare, protonpumpshämmare) rekommenderas att ta itraconazol kapslar tillsammans med syra innehållande dryck.

Administreringssätt

Oral administrering.

Kapslarna ska tas omedelbart efter måltid och ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Itraconazol kapslar ska inte administreras till patienter med konstaterad ventrikulär dysfunktion såsom hjärtsvikt (CHF) eller en historia av hjärtsvikt förutom för behandling av livshotande eller andra allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

Itraconazol skall 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 4.6). Kvinnor i fertil ålder som använder Itraconazol Actavis ska använda preventivmedel. Effektiv antikonception ska fortsätta fram till första menstruationen efter avslutad behandling med Itraconazol Actavis.

Samtidig administrering av itraconazol med ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat, 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		
Isavuconazol		
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
Immunosuppressiva medel		
Voklosporin		
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika; neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel		
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 metaboliserare med avseende på CYP2D6, intermediära metaboliserare med avseende på CYP2D6 eller snabba metaboliserare som tar en stark eller moderat CYP2D6-hämmare.	

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

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighetsreaktion

Det finns ingen information om korsöverkänslighet mellan itraconazol och andra antimykotiska azoler. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Itraconazol Actavis till patienter som är överkänsliga mot andra azoler.

Hjärtpåverkan

I en studie på friska frivilliga försökspersoner med itraconazol givet intravenöst sågs en övergående asymtomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion vilket normaliserade sig innan nästa infusion. Den kliniska relevansen av dessa fynd för de orala beredningsformerna är okänd. Itraconazol har visats ha negativ inotrop effekt och itraconazol 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. Itraconazol 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. Dessa riskfaktorer innefattar hjärtsjukdomar såsom

ischemisk sjukdom och klaffsjukdom, betydande lungsjukdom såsom kronisk obstruktiv lungsjukdom, njursvikt samt andra ödematösa sjukdomar. Sådana patienter bör informeras om tecken och symtom på hjärtsvikt och bör behandlas med försiktighet och kontrolleras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt under behandling. Om sådana tecken eller symtom uppstår under behandlingen skall itrakonazol utsättas.

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

Levereffekter

Mycket sällsynta fall av svår levertoxicitet, inklusive några fall av akut leverinsufficiens med dödlig utgång, har inträffat vid användning av itrakonazol. 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 itrakonazol. Patienterna bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet, buksmärtor eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras. De flesta fall av svår levertoxicitet innefattade patienter med tidigare leversjukdom, behandlade för systemiska indikationer, med andra betydande sjukdomstillstånd och/eller användning av andra levertoxiska läkemedel. Hos patienter med förhöjda leverenzymvärden eller pågående leversjukdom eller hos dem som har upplevt levertoxicitet med andra läkemedel, bör behandlingen inte påbörjas om inte de förväntade fördelarna uppväger risken för leverskada. I sådana fall är monitorering av leverenzymmer nödvändig.

Minskad surhetsgrad i ventrikeln

Absorptionen av itrakonazol är nedsatt när surhetsgraden i ventrikeln är minskad. Patienter som tar syraneutraliserande läkemedel (t.ex. aluminiumhydroxid) bör ta dessa minst 1 timme före och minst 2 timmar efter intag av itrakonazol kapslar. För patienter med minskad surhetsgrad i ventrikeln, oavsett om det beror på sjukdom (t.ex. aklorhydri) eller på samtidig medicinering (t.ex. patienter som tar läkemedel som minskar surhetsgraden i ventrikeln), rekommenderas att itrakonazol kapslar tas med någon syrainnehållande dryck, som till exempel en vanlig coladryck (ej light), eftersom komplett absorption kräver ett lågt pH i magen.

Serumnivån av itrakonazol bör kontrolleras och dosen av itrakonazol ökas vid behov (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrisk population

Kliniska data från användning av itrakonazol till pediatriska patienter är begränsad. Itrakonazol ska inte ges till *pediatriska patienter* om inte den potentiella nyttan uppväger de potentiella riskerna.

Äldre

Kliniska data från användning av itrakonazol hos äldre är begränsad. Itrakonazol ska inte ges till äldre om inte den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna. Generellt rekommenderas att dosvalet noga övervägs för en äldre patient så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itrakonazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation skall ske med försiktighet (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att patienter med nedsatt leverfunktion övervakas noggrant när de tar itrakonazol. Det rekommenderas att man tar hänsyn till den förlängda eliminationshalveringstiden för itrakonazol som observerades i den kliniska studien med orala engångsdoser av itrakonazolkapslar till cirrotiska patienter när man beslutar att sätta in behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Hos patienter med förhöjda eller onormala leverenzymmer eller aktiv leversjukdom, eller som

har upplevt levertoxicitet med andra läkemedel, avråds starkt från behandling med itraconazol om det inte finns en allvarlig eller livshotande situation där den förväntade nyttan överstiger risken. Det rekommenderas att leverfunktionsövervakning görs hos patienter med redan existerande leverfunktionsavvikelser eller de som har upplevt levertoxicitet med andra läkemedel (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med data om användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation skall ske med försiktighet. Den orala biotillgängligheten av itraconazol kan vara lägre hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Dosanpassning kan behöva övervägas.

Hörsselförlust

Övergående eller permanent hörsselförlust har rapporterats hos patienter som behandlats med itraconazol. Flera av dessa rapporter inkluderade 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.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. neutropena, aids- eller organtransplanterade patienter) kan den orala biotillgängligheten av itraconazol kapslar vara nedsatt.

Patienter med akuta livshotande systemiska svampinfektioner

På grund av de farmakokinetiska egenskaperna (se avsnitt 5.2) rekommenderas det inte att behandling med itraconazol kapslar initieras hos patienter med akut livshotande systemiska svampinfektioner.

Aids-patienter

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

Cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros observerades varierande plasmanivåer av itraconazol som medförde subterapeutiska koncentrationer. Risken för subterapeutiska koncentrationer kan vara högre hos patienter under 16 år. Om en patient inte svarar på behandlingen med itraconazol kapslar bör ett byte till alternativ behandling övervägas.

Neuropati

Om neuropati som misstänks vara orsakad av itraconazol kapslar uppstår bör behandlingen utsättas.

Korsresistens

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

Utbytbart

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

Interaktionspotential

Samtidig behandling av specifika läkemedel med itraconazol kan leda till förändringar i effekten och säkerheten av itraconazol och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet, livshotande effekter och/eller plötslig död. Läkemedel som är kontraindicerade, ej rekommenderade eller rekommenderade för användning med försiktighet i kombination med itraconazol, listas i avsnitt 4.3 Kontraindikationer och avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Hjälpämne(n)

Sackaros

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itraconazolnivåer (↑ = 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 itraconazol.	Rekommenderas inte
Rifampicin p.o. 600 mg OD	Itraconazol AUC ↓	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Rekommenderas inte
Ciprofloxacin p.o. 500 mg BID	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Använd med försiktighet
Erytromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Använd med försiktighet
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Även om det inte har studerats direkt minskar dessa läkemedel sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Rekommenderas inte
Fenytoin p.o. 300 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Rekommenderas inte
Antineoplastiska medel		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol	Kontraindicerat
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Rekommenderas inte
Nevirapin p.o. 200 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Rekommenderas inte
Kobicistat, darunavir (boostad), elvitegravir (ritonavir-boostad),	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet

fosamprenavir (ritonavir-boostad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostad)		
Indinavir p.o. 800 mg TID	Itrakonazolkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Kalciumantagonister		
Diltiazem	Även om det inte har studerats direkt ökar diltiazem sannolikt koncentrationen av itraconazol.	Använd med försiktighet
Läkemedel för syrelaterade 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: Andra 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 itraconazol.	Rekommenderas inte

Tabell 2 Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itraconazol, 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Eletriptan, fentanyl	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Alfentanil, buprenorfin (i.v. och sublinguallt), kannabinoider, metadon, sufentanil	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Oxikodon p.o. 10 mg	Oxikodon p.o.: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Använd med försiktighet
Oxikodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxikodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Använd med försiktighet
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		

Isavukonazol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av isavukonazol	Kontraindicerat
Bedakilin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av bedakilin.	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg 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 itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dalmanid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadine	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin $C_{\max}$ ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 6,2-faldigt Karebastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat
Venetoklax	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol 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 molekyldel).	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
Alitretinoin (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
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Även om det inte har studerats direkt, ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Cilostazol, kumariner (t.ex. warfarin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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, tenofoviralafenamidfumarat (TAF), tenofovirdisoproxilfumarat (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 $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\uparrow$	Använd med försiktighet
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva medel, beta-receptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel vid hjärtsjukdomar, diuretika)		
Bepridil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkandipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Aliskiren 150 mg	Aliskiren $C_{\max} \uparrow$ 5,8-faldigt, AUC $\uparrow$ 6,5-faldigt	Kontraindicerat
Kinidin 100 mg	Kinidin $C_{\max} \uparrow$ 59 %, AUC $\uparrow$ 2,4-faldigt	Kontraindicerat
Felodipin 5 mg	Felodipin $C_{\max} \uparrow$ 7,8-faldigt, AUC $\uparrow$ 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 $C_{\max} \uparrow$ 34 %, AUC $\uparrow$ 68 %	Använd med försiktighet
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{\max} \uparrow$ 4,7-faldigt, AUC $\uparrow$ 2,2-faldigt	Använd med försiktighet
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 $C_{\max} \uparrow$ 65 %, AUC $\uparrow$ 4,2-faldigt; budesonid (övriga formuleringar) koncentration $\uparrow$	Använd med försiktighet
Dexametason i.v. 5 mg Dexametason p.o. 4,5 mg	Dexametason i.v.: $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ 3,3-faldigt Dexametason p.o.: $C_{\max} \uparrow$ 69%, AUC $\uparrow$ 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
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 itrakonazol sannolikt koncentrationerna av lomitapid.	Kontraindicerat
Lovastatin 40 mg	Lovastatin $C_{\max}$ ↑ 14,5->20-faldigt, AUC ↑ >14,8->20-faldigt Lovastatinsyra $C_{\max}$ ↑ 11,5-13-faldigt, AUC ↑ 15,4-20-faldigt	Kontraindicerat
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsyra $C_{\max}$ ↑ 17-faldigt, AUC ↑ 19-faldigt	Kontraindicerat
Atorvastatin	Atorvastatinsyra $C_{\max}$ ↔ till ↑2,5-faldigt, AUC ↑ 40 % till 3-faldigt	Rekommenderas inte

Psykoanaleptika; neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel		
Lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Midazolam (oralt) 7,5 mg	Midazolam (oralt) C_{max} ↑ 2,5 till 3,4-faldigt, AUC ↑ 6,6 till 10,8-faldigt	Kontraindicerat
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindicerat
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-faldigt	Använd med försiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-faldigt, AUC ↑ 19,2-faldigt	Använd med försiktighet
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentration ↑; Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter 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 itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Andningsorganen: Andra 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 itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ivakaftor	Använd med försiktighet
Könshormoner 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-hydroximetiltolterodin.	Måttligt eller gravt nedsatt njur- eller leverfunktion: Kontraindicerat Lätt nedsatt njur- eller leverfunktion: Samtidig

		användning ska undvikas Normalt nedsatt 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
Andra läkemedel och övriga substanser		
Kolkicin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol 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 itrakonazol öka koncentrationerna av eliglustat.	Kontraindicerat hos långsamma CYP2D6-metaboliserare. Kontraindicerat hos intermediära CYP2D6-metaboliserare 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 eliglstatdos 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 = engångsdos

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder som tar itraconazol ska använda preventivmedel. Effektiv preventivmetod ska fortsätta fram till första menstruationen efter avslutad itraconazol-behandling.

Graviditet

Itraconazol Actavis kapslar skall inte ges till gravida kvinnor annat än i livshotande fall och då endast när nyttan av behandlingen bedöms vara större än risken skador på fostret (se avsnitt 4.3).

I djurstudier har itraconazol uppvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Itraconazol i höga doser till gravida råttor (40 mg/kg/dag eller mer) och möss (80 mg/kg/dag eller mer) har visats öka förekomsten av fosterskador och ge upphov till oönskade embryonala effekter. Itraconazol har visat sig passera placenta i en råttmodell.

Det finns begränsad information gällande användningen av itraconazol under graviditet. Vid uppföljning efter godkännandet har fall av medfödda missbildningar rapporterats. Dessa fall innefattar skelettmissbildningar, urogenitala, kardiovaskulära och oftalmologiska missbildningar samt kromosom- och multipelmissbildningar. Ett effektsamband med itraconazol har inte fastställts. Epidemiologiska data på exponering av itraconazol 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.

Amning

Mycket små mängder av itraconazol passerar över i modersmjölk. En avvägning skall därför göras av den förväntade nyttan av behandling med Itraconazol Actavis kapslar och den risk som amning kan medföra. I tveksamma fall bör patienten inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att köra och använda maskiner har utförts. När man framför fordon och använder maskiner måste hänsyn tas till att det finns en möjlighet att biverkningar som yrsel, synrubbningar och hörselförlust (se avsnitt 4.8) kan inträffa i vissa fall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

I listan nedan anges biverkningarna efter organsystemklass. Inom varje organsystemklass struktureras biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar	
Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga</i>	sinusit, övre luftvägsinfektioner, rinit
Blodet och lymfsystemet	
<i>Sällsynta</i>	leukopeni
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet*
<i>Sällsynta</i>	serumsjuka, angioneurotiskt ödem, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition	
<i>Sällsynta</i>	hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	huvudvärk
<i>Sällsynta</i>	tremor, parestesi, hypoestesi, dysgeusi
Ögon	
<i>Sällsynta</i>	synstörningar (inklusive dimsyn och diplopi)
Öron och balansorgan	
<i>Sällsynta</i>	övergående eller permanent hörselförlust*, tinnitus
Hjärtat	
<i>Sällsynta</i>	hjärtsvikt*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Sällsynta</i>	dyspné
Mag-tarmkanalen	
<i>Vanliga</i>	buksmärta, illamående
<i>Mindre vanliga</i>	diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, gasbildning

<i>Sällsynta</i>	pankreatit
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	onormal leverfunktion
<i>Sällsynta</i>	allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt)*, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mindre vanliga</i>	urtikaria, utslag, klåda
<i>Sällsynta</i>	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, alopeci, ljuskänslighet
Njurar och urinvägar	
<i>Sällsynta</i>	pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	menstruationsrubbning
<i>Sällsynta</i>	erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Sällsynta</i>	ödem
Undersökningar	
<i>Sällsynta</i>	förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

*Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande är en lista över biverkningar förknippade med itraconazol vilka har rapporterats i kliniska studier med itraconazol oral lösning och/eller itraconazol i.v., med undantag av biverkningstermen ”inflammation på injektionsstället” som är specifik för intravenös injektion.

Blodet och lymfsystemet: Granulocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet: Anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition: Hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiatriska tillstånd: Förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet: Perifer neuropati (se avsnitt 4.4), yrsel, somnolens

Hjärtat: Hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: Hypertoni, hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Lungödem, dysfoni, hosta

Magtarmkanalen: Mag-tarmsjukdom

Lever och gallvägar: Leversvikt, hepatit, ikterus

Hud och subkutan vävnad: Erytematösa utslag, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar: Nedsatt njurfunktion, urininkontinens

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

Undersökningar och provtagningar: Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt blodurea, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzym, onormal urinanalys

Pediatrisk population

Itrakonazol kapslar

Säkerheten för itraconazol kapslar utvärderades hos 165 pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år som deltog i 14 kliniska studier (4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier, 9 öppna studier och 1 studie hade en öppen fas följt av en dubbelblind fas). Dessa patienter fick minst en dos itraconazol kapslar för behandling av svampinfektioner och lämnade säkerhetsdata.

Baserat på poolade säkerhetsdata från dessa kliniska studier, var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatrika patienter huvudvärk (3,0 %), kräkningar (3,0 %), buksmärtor (2,4 %), diarré (2,4 %), leverfunktion onormal (1,2 %), hypotoni (1,2 %), illamående (1,2 %) och urtikaria (1,2 %). Generellt sett liknar karaktären av biverkningar hos pediatrika patienter den som observerats hos vuxna försökspersoner, men förekomsten är högre hos pediatrika patienter.

Itrakonazol oral lösning

Säkerheten av itraconazol oral lösning utvärderades hos 250 pediatrika patienter i åldern 6 månader till 14 år som deltog i fem öppna kliniska studier. Dessa patienter fick minst en dos av itraconazol oral lösning 10 mg/ml som profylax mot svampinfektioner eller för behandling av muntorsk eller systemiska svampinfektioner, och säkerhetsdata samlades in.

Baserat på poolade säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatrika patienter; kräkningar (36,0 %), feber (30,8 %), diarré (28,4 %), slemhinneinflammation (23,2%), hudutslag (22,8 %), buksmärtor (17,2 %), illamående (15,6 %), hypertoni (14,0 %) och hosta (11,2 %). Typen av biverkningar hos barn liknar de som observerats hos vuxna individer, men antalet biverkningar 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symptom

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

Behandling

I händelse av en överdos ska understödande åtgärder vidtas. Itraconazol kan inte avlägsnas med hemodialys. Specifik antidot saknas.

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

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.

Farmakokinetiskt (PK) /farmakodynamiskt (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 för resistensbestämning

Tolkningskriterier för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av Europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för itraconazol och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 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 (tidigare Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>

<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 förvärvat 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 Itrakonazolresistenta stammar av *Aspergillus fumigatus* har rapporterats.

³ Naturlig intermediär känslighet.

Pediatrisk population

Tolerabiliteten och säkerheten av itraconazol (oral lösning) studerades i samband med profylax för svampinfektioner hos 103 neutropena barn i åldrarna 0 till 14 år (median 5 år) i en öppen okontrollerad klinisk fas III studie. De flesta patienter (78 %) genomgick allogen benmärgstransplantation för hematologiska maligniteter. Alla patienter erhöll 5 mg / kg / dag av itraconazol oral lösning som engångsdos eller uppdelat på flera doser. Utformningen av studien innebar att ingen formell slutsats avseende effekt kunde dras. De vanligaste biverkningarna som bedömdes vara definitivt eller möjligen relaterade till itraconazol var kräkningar, onormal leverfunktion och buksmärter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper:

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

Absorption

Itraconazol absorberas snabbt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer av itraconazole uppnås inom 2-5 timmar efter administrering av en oral kapsel. Den absoluta orala biotillgängligheten av itraconazol är cirka 55 % för en oral lösning. Itraconazolexponeringen blir lägre med kapselformuleringen än med den orala lösningen när samma dos av läkemedlet ges. (Se avsnitt 4.4). För itraconazol kapslar är den orala biotillgängligheten högre när de tas omedelbart efter en måltid.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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 $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ var exponeringen, baserat på AUC, något minskad jämfört med parametrarna i normalpopulationen. Denna studie visade inte någon signifikant effekt av hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys på farmakokinetiken för itraconazol ($T_{\max}$, $C_{\max}$ och AUC_{0-8h}). Plasmakoncentrationen 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 (definierades i denna studie som $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$), måttligt (definierades i denna studie som $\text{CrCl } 20\text{--}49 \text{ ml/min}$) och kraftigt nedsatt njurfunktion (definierades i denna studie som $\text{CrCl } <20 \text{ ml/min}$) jämförbara med den hos friska försökspersoner (ett intervall av medelvärden på 42–49 timmar för patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med 48 timmar för 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.

Data saknas för långtidsbehandling med itraconazol av patienter med nedsatt njurfunktion. Dialys har ingen effekt på halveringstiden eller clearance av itraconazol eller hydroxiitraconazol. (Se även avsnitt 4.2 och 4.4)

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol är inte en primär karcinogen hos råtta 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 $\text{mg/m}^2/\text{dag}$).

Prekliniska data för itraconazol visade ingen antydning till gentoxicitet, primär karcinogenicitet eller försämrad fertilitet. Vid höga doser på 40 och 80 mg/kg/dag hos råtta (1- och 2-gång MRHD baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytssystemet, men detta tros ha liten relevans vid rekommenderad klinisk användning.

Hos unga hundar observerades en total lägre benmineraldensitet efter kronisk administrering av itraconazol (ingen toxicitet observerades upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger MRHD baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$)). Hos råtta observerades en minskad benplattsaktivitet, förtunning av zona compacta i de större benen och en ökad benskörhet.

Reproduktionseffekter

Itraconazol sågs orsaka en dosrelaterad ökning av maternell toxicitet, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råtta från 40 mg/kg/dag (1 gång MRHD baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$) och mus från 80 mg/kg/dag (1 gång MRHD baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$). Hos råtta bestod teratogeniciteten av omfattande skeletala defekter, hos mus av encefalocele och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin med doser upp till 80 mg/kg/dag (4 gånger MRDH baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse), poloxamer och hypromellos.
Kapselskalet innehåller: Gelatin och färgämnen (indigokarmin (E 132), kinolingult (E 104) och titandioxid (E 171)).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium blister om 4, 6, 15, 18, 28, 30 och 100 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20352

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-07-01
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-16