

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Itrakonazol STADA 100 mg, kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg itraconazol.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 195 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Avlång, ogenomskinlig röd hård gelatinkapsel (storlek 0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candidavaginit, oral candidiasis, Pityriasis versicolor, svampinfektioner i hud och naglar, svampkeratit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna:

Candidavaginit:

Antingen 200 mg på morgonen och 200 mg på kvällen under 1 dag.

Eller 200 mg en gång dagligen i 3 dagar.

Oral candidiasis:

100 mg en gång dagligen i 2 veckor.

Pityriasis versicolor:

200 mg en gång dagligen i 1 vecka.

Svampinfektion på kroppen

100 mg en gång dagligen i 2-4 veckor.

Tinea corporis/cruris

200 mg en gång dagligen i 1 vecka.

Fotsvamp

200 mg två gånger dagligen i 1 vecka.

Svampkeratit

200 mg en gång dagligen i 3 veckor.

Nagelsvamp

Pulsbehandling:

Tånaglar med eller utan infekterade fingernaglar:

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

Fingernaglar:

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

eller

200 mg en gång dagligen i 3 månader.

Pediatrisk population

Kliniska data från användning av itraconazol kapslar hos pediatrika patienter är begränsad.

Användning av itraconazol kapslar till pediatrika patienter rekommenderas inte såvida det inte fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4).

Äldre

Kliniska data från användning av itraconazol kapslar hos äldre patienter (>65 år) är begränsade. Det rekommenderas att itraconazol kapslar endast ges till dessa patienter om det fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Generellt rekommenderas att dosvalet noga övervägs för en äldre patient så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

Itraconazol kapslar är avsedda för oral användning.

Kapslarna bör tas omedelbart efter måltid.

Kapslarna bör sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Itraconazol Stada kapslar ska inte ges till patienter med tecken på ventrikulär dysfunktion såsom hjärtsvikt (CHF) eller en historia av CHF med undantag för behandling av livshotande eller andra allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Itraconazol Stada kapslar skall inte användas under graviditet (förutom för livshotande fall) (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor i fertil ålder som tar itraconazol bör använda preventivmedel. Effektiv antikonception bör fortsätta tills menstruationen efter avslutad itraconazol terapi.
- Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat med itraconazol kapslar (se avsnitt 4.4 och 4.5). Dessa inkluderar:

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		
Antikoagulantia		
Dabigatran	Tikagrelor	
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)		
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; antihypertensiva medel; beta-receptorblockerande medel; kalciumantagonister; medel vid hjärtsjukdomar; diuretika)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepridil	Eplerenon	Kinidin
Disopyramid	Ivabradin	Razolazin
Dofetilid	Lerkanidipin	Sildenafil (pulmonell hypertension)
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel; antiemetika; medel vid förstoppning; medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika; 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 av CYP2D6, intermediära metaboliserare av 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. Läkemedel som är kontraindicerade och som inte bör användas eller endast bör användas med försiktighet anges i avsnitt 4.5.

4.4 Varningar och försiktighet

Lokala riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas (se avsnitt 5.1).

Korsreaktion

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

Hjärtpåverkan

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

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.

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, dosering (t.ex. total daglig dos) 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 behandlingen. Om sådana tecken eller symtom uppstår under behandlingen ska itraconazol utsättas.

Kalciumblockerare kan ha negativa inotropa effekter som kan förstärka itraconazols effekter. Itraconazol kan dessutom hämma metabolismen hos kalciumkanalblockerare. Därför bör försiktighet iaktas när itraconazol och kalciumblockerare ges samtidigt på grund av en 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 itraconazol. De flesta fall innefattade patienter med befintlig leversjukdom vilka behandlades för systemiska indikationer, hade andra betydande systemiska sjukdomar och/eller tog andra levertoxiska läkemedel. Några patienter hade inte några uppenbara riskfaktorer för 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 itraconazol. Patienterna bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet, buksmärtor eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras.

Begränsade data finns tillgängliga för användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas när läkemedlet administreras till denna patientgrupp. Det rekommenderas att patienter med nedsatt leverfunktion noga övervakas när de behandlas med itraconazol. Det rekommenderas att man ska ta hänsyn till den förlängda eliminationshalveringstiden för itraconazol som observerades i den kliniska studien med orala engångsdoser av itraconazol kapslar till cirrotiska patienter när man beslutar att sätta in behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

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

Minskad surhetsgrad i ventrikeln

Absorptionen av itrakonazol från itrakonazol kapslar är nedsatt när surhetsgraden i ventrikeln är minskad. För patienter med minskad surhetsgrad i ventrikeln, oavsett om det beror på sjukdom (t.ex. patienter med aklorhydri) eller på samtidig medicinering (t.ex. patienter som tar läkemedel som minskar surhetsgraden i ventrikeln) är det lämpligt att administrera itrakonazol kapslar tillsammans med en syrainnehållande dryck (t.ex. en vanlig coladryck, inte light). Det rekommenderas att syraneutraliserande läkemedel (t.ex. aluminiumhydroxid) administreras minst 1 timme före och 2 timmar efter intag av itrakonazol. Den antimykotiska aktiviteten bör övervakas och itrakonazoldosen ökas när detta bedöms nödvändigt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrisk population

Kliniska data från användning av itrakonazol hos pediatrika patienter är begränsad. Användning av itrakonazol kapslar till pediatrika patienter rekommenderas inte såvida det inte fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Äldre

Endast begränsade kliniska data från användning av itrakonazol hos äldre (>65 år) finns tillgängliga. Det rekommenderas att itrakonazol kapslar endast ges till äldre om det fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Generellt rekommenderas att dosvalet noga övervägs för en äldre patient så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga om användning av oralt itrakonazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itrakonazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt (se avsnitt 5.2). Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet. Dosanpassning kan behöva övervägas.

Hörsselförlust

Övergående eller permanent hörsselförlust har rapporterats hos patienter som behandlats med itrakonazol. 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. neutropeni, AIDS eller organtransplanterade patienter) kan den orala biotillgängligheten av itrakonazol vara nedsatt.

Patienter med akut livshotande systemiska svampinfektioner

På grund av farmakokinetiska egenskaper (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte initiering av behandling med itrakonazol 100 mg kapslar hos patienter med akut livshotande systemiska svampinfektioner.

Patienter med AIDS

Hos AIDS-patienter som erhåller behandling för en systemisk svampinfektion, såsom sporotrikos, blastomykos, histoplasmos eller kryptokockos (meningeal och icke-meningeal) och patienter som anses vara i riskzonen för återfall, bör behandlande läkare utvärdera behovet av en underhållsbehandling.

Cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros observerades varierande terapeutiska nivåer av itraconazol vid steady state-dosering av itraconazol oral lösning med 2,5 mg / kg två gånger dagligen. Steady state-koncentrationer på >250 ng/ml uppnåddes hos cirka 50% av patienterna äldre än 16 år, men hos ingen av patienterna under 16 år. På grund av skillnader i biotillgänglighet kan ingen direkt korrelation göras mellan dessa resultat för itraconazol kapslar. Om en patient inte svarar på behandlingen med itraconazol kapslar bör ett byte till en alternativ behandling övervägas.

Neuropati

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

Korsresistens

Om flukonazol-resistenta stammar av *Candida*-arter 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.

Byt mellan kapslar och oral lösning

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

Interaktionspotential

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

De interaktioner som listas i dessa tabeller har karakteriserats i studier som utfördes med rekommenderade doser av itraconazol. Interaktionens omfattning kan dock vara beroende av den dos itraconazol 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

Läkemedelsklass och läkemedel (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		

Läkemedelsklass och läkemedel (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)
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
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Använd med försiktighet
Antivirals for systemic use		
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
Nevirapine p.o. 200 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Rekommenderas inte
Kobicistat, darunavir (boostad), elvitegravir (ritonavir-boostad), fosamprenavir (ritonavir-boostad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostad)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itrakonazol.	Använd med försiktighet
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 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
Andningsorgan: Andra läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		

Läkemedelsklass och läkemedel (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)
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

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)
Analetika; 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
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: $C_{\max}$ ↑ 45 %, AUC ↑ 2.4-faldigt	Använd med försiktighet
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon 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 känd)	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet

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)
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dalmanaid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin.	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin $C_{\max}$ ↑ 2,5-faldig, AUC ↑ 6,2-faldigt karabastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus,	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel med undantag för kabazitaxel och regorafenib. Ingen statistiskt signifikant förändring av kabazitaxelexponering, men stora	Rekommenderas inte

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)
trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (t.ex. vinflunin, vinorelbin)	variationer noterades för dessa resultat. AUC för regorafenib förväntas minska (genom uppskattning av aktiv molekyldel).	
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib $C_{\max}$ ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Alitreteinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Busulfan 1 mg/kg var 6:e timme	Busulfan $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Använd med försiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Cilostazol, kumariner (t.ex., warfarin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Itrakonazol kan öka koncentrationerna av paritaprevir.	Kontraindicerat
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofovirafenamidfumarat (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 $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Använd med försiktighet
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva medel, beta-receptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel vid hjärtsjukdomar, diuretika)		

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)
Bepriidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, 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 $C_{\max}$ ↑ 5,8-faldigt, AUC ↑ 6,5-faldigt	Kontraindicerat
Kinidin 100 mg	Kinidin $C_{\max}$ ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Kontraindicerat
Felodipine 5 mg	Felodipine $C_{\max}$ ↑ 7,8-faldigt, AUC ↑ 6,3-faldigt	Rekommenderas inte
Riociguat, tadalafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Bosentan, diltiazem, guanfacin, andra dihydropyridiner (t.ex. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Även om det inte har studerats direkt, ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av bosentan.	Använd med försiktighet
Digoxin 0,5 mg	Digoxin $C_{\max}$ ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Använd med försiktighet
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{\max}$ ↑ 4,7-faldigt, AUC ↑ 2,2-faldigt	Använd med försiktighet
Kortikosteroider för systemiskt bruk; 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 Dexamethasone 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

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)
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 aprepitant.	Använd med försiktighet
Immunsuppressiva medel		
Sirolimus (rapamycin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av sirolimus.	Rekommenderas inte
Ciklosporin, takrolimus	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ciklosporin.	Använd med försiktighet
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg 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:	Rekommenderas inte

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)
	$C_{\max}$ ↔ till ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 40 % till 3-faldigt	
Psykoanaleptika; neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel		
Lurasidon, pimoqid, 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	Aripiprazole $C_{\max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{\max}$ ↔, AUC ↑, 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	Zopiclone $C_{\max}$ ↑ 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 Lumacaftor $C_{\max}$ ↔, AUC ↔	Rekommenderas inte

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)
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-hydroximetyltolterodin.	Måttligt eller gravt nedsatt njur- eller leverfunktion: Kontraindicerat Lätt nedsatt njur- eller leverfunktion: Samtidig användning ska undvikas Normalt nedsatt njureller 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;

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)
		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
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin $C_{\max}$ ↑ 2-faldigt, AUC ↑ 2-faldigt N-desethyloxybutynin $C_{\max}$ ↔, 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 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.

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)
		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 = engångsdos

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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 efter 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. Itraconazol har visat sig passera placenta i en råttmodell.

Amning

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

Fertilitet

Vid behandling med itraconazol kapslar till kvinnor i fertil ålder skall adekvat antikonception säkerställas. Effektiv antikonception skall fortsätta fram till första menstruationen efter avslutad itraconazol-behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. När du kör fordon och använder maskiner finns en risk för biverkningar såsom yrsel, synstörningar och hörselnedsättning (se avsnitt 4.8), som kan förekomma i vissa fall och måste beaktas

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan härrör från öppna och dubbelblinda kliniska studier med itraconazol kapslar och omfattade 8 499 patienter som behandlades för dermatomykoser eller onykomykos, samt från spontanrapporter. Nedanstående tabell visar biverkningar per organsystemklass. Inom varje organsystemklass struktureras biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

<i>Sällsynta</i>	allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt)*, hyperbilirubinemi
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
<i>Mindre vanliga</i>	urtikaria, utslag, klåda
<i>Sällsynta</i>	toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens Johnsons syndrom, alopeci, ljuskänslighet
<i>Njurar och urinvägar</i>	
<i>Sällsynta</i>	pollakisuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
<i>Mindre vanliga</i>	menstruationsrubbning
<i>Sällsynta</i>	erektil dysfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
<i>Sällsynta</i>	ödem
<i>Undersökningar</i>	
<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., men har inte rapporterats med användning av itraconazol kapslar.

Blodet och lymfsystemet: Granulocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet: Anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition: Hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiska störningar: Förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet: Perifer neuropati*, yrsel, somnolens

Hjärtat: Hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: Hypertoni, hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Lungödem, dysfoni, hosta

Mag-tarmkanalen: Mag-tarmsjukdom

Lever och gallvägar: Leversvikt, hepatit, ikterus

Hud och subkutan vävnad: Erytematösa utslag, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar: Nedsatt njurfunktion, urininkontinens

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

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

Pediatrisk population

Säkerheten för itraconazol kapslar utvärderades hos 165 pediatriska patienter i åldern 1–17 år som deltog i 14 kliniska studier (4 dubbelblinda, placebokontrollerade studier; 9 öppna studier och 1 studie med en öppen fas följt av en dubbelblind fas). Dessa patienter fick minst en dos itraconazol kapslar för behandling av svampinfektioner och lämnade säkerhetsdata. Baserat på poolade säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatriska patienter: huvudvärk (3,0 %), kräkningar (3,0 %), buksmärtor (2,4 %), diarré (2,4 %), onormal leverfunktion (1,2 %), hypotoni (1,2 %), illamående (1,2 %) och urtikaria (1,2 %). Generellt sett har biverkningarna hos pediatriska patienter en liknande karaktär som de som ses hos vuxna patienter, men incidensen är högre hos de pediatriska 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

I allmänhet har biverkningar som rapporterats vid överdosering liknat de som rapporterats för användning av itraconazol, se avsnitt 4.8.

Behandling

I händelse av en överdos ska understödjande åtgärder vidtas. Det är lämpligt att kontakta Giftinformationscentralen för att få reda på de senaste rekommendationerna vid behandling av en överdos.

Itraconazol kan inte avlägsnas med hemodialys.

Specifik antidot saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat

ATC-kod: J02AC02

Flera *Candida*-arter är resistenta mot itraconazol, i synnerhet är resistensen utbredd och ökar för *Candida krusei*, *Candida glabrata* och *Candida guilliermondii*. Itraconazol bör endast användas för dessa arter efter resistenstestning.

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

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

In vitro-studier visar att itraconazol hämmar tillväxten av ett stort antal humanpatogena svampar vid koncentrationer ≤ 1 µg/ml. Dessa är: *Candida* spp. (inklusive *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* och *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., inklusive *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* och *Trichosporon* spp.

Itraconazolaktivitet observerades också *in vitro* mot arterna *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. och mot diverse andra jästsvampar och svampar.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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. För 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 syrasekretionshämmare läkemedel (t.ex. H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare) eller patienter med aklorhydri orsakad av vissa sjukdomar (se avsnitt 4.4). 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 itraconazolabsorptionen 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). De 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

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

Eliminering

Itrakonazol 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 itrakonazol och den aktiva metaboliten hydroxiittrakonazol 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 itrakonazol från keratinhaltiga vävnader verkar vara försumbar är eliminationen av itrakonazol 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 itrakonazol 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

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

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itrakonazol till patienter med nedsatt njurfunktion. En farmakokinetisk studie med en engångsdos av itrakonazol på 200 mg (fyra 50 mg-kapslar) genomfördes i tre grupper av patienter med nedsatt njurfunktion (uremi: $n=7$, hemodialys: $n=7$ och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys: $n=5$). Hos uremiska patienter med ett genomsnittligt kreatininclearance på $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ var exponeringen, baserat på AUC, något minskad jämfört med parametrarna i normalpopulationen. Denna studie visade inte någon signifikant effekt av hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys på farmakokinetiken för itrakonazol (T_{max} , C_{max} och AUC_{0-8h}). Profilerna över plasmakoncentrationen avsatt mot tiden uppvisade en stor interindividuell variation i alla tre grupperna.

Efter en intravenös engångsdos var de genomsnittliga terminala halveringstiderna för itrakonazol hos patienter med lätt (definierades i denna studie som $CrCl$ 50–79 ml/min), måttligt (definierades i denna studie som $CrCl$ 20–49 ml/min) och kraftigt nedsatt njurfunktion (definierades 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 för friska försökspersoner). Den totala exponeringen för itrakonazol, 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)

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol

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

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

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

Reproduktionseffekter

Itraconazol sågs orsaka en dosrelaterad ökning av maternell toxicitet, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råtta och mus vid 40, 80 och 160 mg/kg (0,5, 1 och 4 gånger MRHD baserat på kroppsytan). Hos råtta bestod teratogeniciteten av omfattande skelettutvecklingsstörningar, hos mus av hjärnbräck och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin med doser upp till 80 mg/kg (4 gånger MRDH baserat på kroppsytan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)
Hypromellos
Sorbitanstearat
Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad

Kapselhölje:

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/aluminium-blister.

Förpackningsstorlekar: 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 och 84 kapslar i blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22401

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-12-16

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-02-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-24