

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sporanox 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg itraconazol.

Hjälpämne med känd effekt: Sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Blå ogenomskinlig överdel och rosa transparent underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candidavaginit. Direktmikroskopi- och/eller odlingsverifierade svampinfektioner i hud och naglar, då systembehandling anses nödvändig. Invasiv aspergillos.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Candidavaginit: 200 mg morgon och kväll under en dag.

Svampinfektioner i huden: 100 mg dagligen i 15 dagar. Vid infektioner i keratinösa områden, såsom fotsulor och handflator, utökas behandlingstiden till 30 dagar.

Svampinfektioner i naglarna: 200 mg en gång dagligen i 3 månader. Vid dermatofytorsakad svampinfektion i naglar kan s.k. pulsbehandling ges. En puls omfattar 200 mg 2 gånger dagligen i 7 dagar. Detta upprepas med ett 3 veckors behandlingsfritt intervall. För behandling av tånaglar rekommenderas 3 pulsar. Vid behandling av fingernaglar rekommenderas i regel 2 pulsar under förutsättning att svampinfektionen inte engagerar hela nagelplattan samt nagelmatrix då 3 pulsar bör ges. Vid behandling av speciella patientgrupper såsom äldre, diabetiker, patienter med nedsatt immunförsvar, nedsatt lever- eller njurfunktion, se avsnitt 4.4.

Optimal klinisk och mykologisk effekt uppnås 2-4 veckor efter avslutad behandling av svampinfektioner i huden och ofta flera månader efter avslutad behandling av svampinfektion i naglarna.

Invasiv aspergillos: 200 mg två gånger dagligen vid invasiv eller disseminerad sjukdom. Om plasmakoncentrationen ligger under terapeutisk nivå bör dosen höjas. Behandlingstiden beror på kliniskt och mykologiskt svar.

Sporanox kapslar skall intas omedelbart efter måltid. Kapslarna sväljs hela.

Pediatrik population

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

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Behandlingskontroll

Om syraneutraliserande medel, såsom aluminiumhydroxid, används av patienten skall dessa tas minst två timmar efter administrering av Sporanox kapslar eftersom biotillgängligheten av itraconazol från kapslarna kan minska vid lågt syrainnehåll i magsäcken. Patienter som behandlas med syrahämmande medel, såsom H₂-blockerare och protonpumpshämmare, samt patienter med aklorhydri, såsom vissa AIDS-patienter, rekommenderas att ta Sporanox kapslar tillsammans med syrainnehållande dryck, eftersom lågt pH i magsäcken är en förutsättning för adekvat absorption.

Vid behandling av akuta livshotande djupa mykoser skall doseringen av Sporanox anpassas efter klinisk effekt. Vid långtidsbehandling av djupa mykoser rekommenderas mätning av plasmanivåerna av itraconazol hos patienter med predisponerande faktorer som kan ändra absorptionen eller eliminationen av itraconazol. Plasmakoncentrationen av itraconazol vid steady state skall vara minst 250 ng/ml.

Vid neuropati, som misstänks vara orsakad av Sporanox kapslar, bör behandlingen utsättas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat med Sporanox kapslar, såsom nedan angivna exempel (se avsnitt 4.4 och 4.5):

Analgetika; anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol		

Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin		
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Venetoklax (hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi, vid start och under dositreringsfasen med venetoklax)	
Antikoagulantia		
Dabigatran	Tikagrelor	
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)		
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; antihypertensiva medel; beta-receptorblockerande medel; kalciumantagonister; medel vid hjärtsjukdomar; diuretika)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidin
Bepridil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonell hypertension)
Dofetilid	Lerkanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel; antiemetika; medel vid förstoppning; medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Immunsuppressiva medel		
Voklosporin		
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika; neuroleptika, lugnande medel och 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. Specifika exempel finns listade i avsnitt 4.5.

- Sporanox kapslar skall inte ges till patienter som uppvisar tecken på kammararytmfunktion, t ex hjärtsvikt eller hjärtsvikt i anamnesen, med undantag av behandling av livshotande eller andra allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Sporanox kapslar 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 tar Sporanox skall använda preventivmedel. Effektiv preventivmetod bör fortsätta till menstruationsperioden efter avslutad Sporanox-behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Korsreaktion

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

Hjärteffekter

I en studie på friska frivilliga försökspersoner med Sporanox givet intravenöst sågs en övergående icke-symtomgivande minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion som normaliserades före nästa infusion. Den kliniska relevansen av 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.

Sporanox bör inte användas hos patienter med hjärtsvikt eller med hjärtsviktsanamnes om inte fördelarna klart uppväger risken. Denna individuella nytta/risk- bedömning bör ta hänsyn till faktorer såsom indikationens svårighetsgrad, dos och behandlingstidens längd och individuella riskfaktorer för hjärtsvikt. 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 Sporanox utsättas.

Kalciumblockerare kan ha negativa inotropa effekter vilka kan förstärka itraconazols effekter. Itraconazol kan dessutom hämma metabolismen hos kalciumblockerare. Därför bör försiktighet iaktas

när itraconazol och kalciumblockerare ges samtidigt på grund av ökad risk för hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

Levereffekter

Mycket sällsynta fall av svår levertoxicitet, inklusive några fall av akut leverinsufficiens med dödlig utgång, har inträffat vid användning av Sporanox. De flesta av dessa fall innefattade patienter med befintlig leversjukdom vilka behandlades för systemiska indikationer, hade 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 Sporanox. Patienterna bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet, buksmärter eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras.

Nedsatt leverfunktion

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

Behandling med Sporanox avråds starkt till patienter med förhöjda eller onormala leverenzymmer 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 leverfunktionsavvikelser eller hos patienter som har erhållit levertoxicitet med andra läkemedel. Se avsnitt 5.2.

Minskad surhetsgrad i ventrikeln

Absorptionen av itraconazol i Sporanox 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 Sporanox 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 Sporanox kapslar. Den antimykotiska aktiviteten bör övervakas och itraconazoldosen ökas när detta bedöms nödvändigt. Se avsnitt 4.5 och 5.2.

Pediatrisk population

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

Äldre

Endast begränsade kliniska data från användning av itraconazol hos äldre finns tillgängliga. Det rekommenderas att Sporanox kapslar endast ges till äldre om det fastställs att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Generellt rekommenderas att dosvalet noggrant 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 vid användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itraconazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt (se avsnitt 5.2). Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation skall ske med försiktighet. 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 Sporanox kapslar vara nedsatt.

Patienter med akuta livshotande systemiska svampinfektioner

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

AIDS-patienter

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

Neuropati

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

Störningar i kolhydratmetabolismen

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

Korsresistens

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

Utbytbarhet

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

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 Kontraindikationer och avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

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).

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

Tabell 1: Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av 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 (boostrad), elvitegravir (ritonavir-boostrad), fosamprenavir (ritonavir-boostrad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostrad)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet

Indinavir p.o. 800 mg 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 syrerelaterade 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 sublingualt), 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av isavukonazol.	Kontraindicerat

Bedakilin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av bedakilin.	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Rifabutinkoncentration ↑ (omfattning okänd)	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dalmanaid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin.	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin $C_{\max}$ ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 6,2-faldigt karebastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat
Venetoklax	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av venetoklax.	Kontraindicerat hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi vid start och under dositreringsfasen med venetoklax. I övrigt inte rekommenderat såvida inte fördelarna

		överbäger riskerna. Se produktresumén för venetoklas.
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 molekyl).	Rekommenderas inte
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib $C_{\max}$ ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Entrectinib	Entrectinib $C_{\max}$ ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Talazoparib	Talazoparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Rekommenderas inte
Alitreinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoin (oralt)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Busulfan 1 mg/kg var 6:e timme	Busulfan $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Använd med försiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Använd med försiktighet
Pemigatinib	Pemigatinib $C_{\max}$ ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
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)	Itraconazol kan öka koncentrationerna av paritaprevir.	Kontraindicerat

Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralfenamidfumarat (TAF), tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Kobicistat, elvitegravir (ritonavir-boostad), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakvinavir	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 itraconazol 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 itraconazol 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 itraconazol 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 $\uparrow$	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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Midazolam (oralt) 7,5 mg	Midazolam (oralt) $C_{\max}$ ↑ 2,5 till 3,4-faldigt, AUC ↑ 6,6 till 10,8-faldigt	Kontraindicerat
Triazolam 0,25 mg	Triazolam $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Kontraindicerat
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 2,8-faldigt	Använd med försiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol $C_{\max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter oromukosal administrering.	Använd med försiktighet
Risperidon 2-8 mg/dag	Risperidon och aktiv metabolit koncentration ↑	Använd med försiktighet
Zopiklon 7.5 mg	Zopiklon $C_{\max}$ ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Använd med försiktighet
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Andningsorganen: Andra läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg BID	Ivakaftor $C_{\max}$ ↑ 3,6-faldigt, AUC ↑ 4,3-faldigt Lumakftor $C_{\max}$ ↔, AUC ↔	Rekommenderas inte
Ivakaftor	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Urologiska medel		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 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 itraconazol öka koncentrationerna av eliglustat.	Kontraindicerat hos långsamma metaboliserare av CYP2D6. Kontraindicerat hos intermediära metaboliserare av CYP2D6 eller snabba metaboliserare som tar en stark eller moderat CYP2D6-hämmare. Använd med försiktighet till intermediära och snabba CYP2D6-metaboliserare. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion bör en eliglustatdos på 84 mg/dag övervägas.
Cinacalcet	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av cinacalcet.	Använd med försiktighet

OD = en gång dagligen

BID = två gånger dagligen

TID = tre gånger dagligen

SD = engångsdos

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Sporanox kapslar 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 4.3).

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.

Det finns begränsad information gällande användningen av Sporanox 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 Sporanox har inte fastställts.

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

Fertila kvinnor

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

Amning

Mycket små mängder av itraconazol passerar över i modersmjölk. En avvägning skall därför göras av den förväntade nyttan av behandling med Sporanox 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 har utförts. När man framför fordon och använder maskiner måste hänsyn tas till att biverkningar som yrsel, synrubbingar och hörsselförlust (se avsnitt 4.8) kan inträffa i vissa fall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som identifierats från kliniska studier och/eller från spontanrapporter vid behandling med Sporanox kapslar var huvudvärk, 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 Sporanox 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- Infektioner och infestationer
Mindre vanliga: Sinusit, övre luftvägsinfektioner, rinit
- Blodet och lymfsystemet
Sällsynta: leukopeni
- Immunsystemet
Mindre vanliga: överkänslighet*
Sällsynta: serumsjuka, angioneurotiskt ödem, anafylaktisk reaktion
- Endokrina systemet
Ingen känd frekvens: pseudoaldosteronism
- Metabolism och nutrition
Sällsynta: hypertriglyceridemi
- Centrala och perifera nervsystemet
- *Vanliga:* Huvudvärk
Sällsynta: Tremor, parestesi, hypoestesi, dysgeusi
- Ögon
Sällsynta: Synstörningar (inklusive diplopi och dimsyn)
- Öron och balansorgan
Sällsynta: Övergående eller permanent hörsselförlust*, tinnitus
- Hjärtat
Sällsynta: Hjärtsvikt*, bradykardi
- Andningsorgan, bröstorg och mediastinum
Sällsynta: Dyspné

- Magtarmkanalen
Vanliga: Buksmärtor, illamående
Mindre vanliga: Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, flatulens
Sällsynta: pankreatit
- Lever och gallvägar
Mindre vanliga: Onormal leverfunktion
Sällsynta: Allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt), hyperbilirubinemi*
- Hud och subkutan vävnad
Mindre vanliga: Urtikaria, utslag, klåda
Sällsynta: Toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens Johnsons syndrom, alopeci, ljuskänslighet
- Njurar och urinvägar
Sällsynta: pollakisuri
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Mindre vanliga: menstruationsrubbning
Sällsynta: erektil dysfunktion
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Sällsynta: ödem
- Undersökningar och provtagningar
Sällsynta: 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 SporanoX oral lösning och/eller SporanoX 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*, yrsel, somnolens

Hjärtat: Hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: Hypertoni, hypotoni

Andningsorgan, bröstkörg 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

Säkerheten för SporanoX 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 SporanoX kapslar för behandling av svampinfektioner och lämnade säkerhetsdata. Baserat på poolade säkerhetsdata från

dess kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatrika 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 pediatrika patienter en liknande karaktär som de som ses hos vuxna patienter, men incidensen är högre hos de pediatrika patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 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

Itraconazol 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

Brytpunkter för itraconazol har fastställts av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST), brytpunkter för svampdödande medel, version 10.0, gällande från 2020-02-04.

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

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

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

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

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

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

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

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

Brytpunkter för itraconazol har inte fastställts för *Candida*-arter och filamentösa svampar med hjälp av *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) metoder, M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2:a utgåvan, 2020.

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

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

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

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

Itrakonazol 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 itrakonazol är cirka 55 % för en oral lösning. Itakonazolexponeringen blir lägre med kapselformuleringen än med den orala lösningen när samma dos av läkemedlet ges. (Se avsnitt 4.4). För Sporanox kapslar är den orala biotillgängligheten högre när de tas omedelbart efter en måltid.

Absorptionen av itrakonazol 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). Hos dessa patienter ökas absorptionen av itrakonazol under fastebetingelser när Sporanox kapslar administreras tillsammans med en syrainnehållande kolsyrad dryck (såsom en vanlig cola-dryck, inte light). När Sporanox kapslar gavs som en engångsdos på 200 mg under fastebetingelser tillsammans med vanlig cola-dryck efter förbehandling med ranitidin, en H₂-receptorantagonist, var itakonazolexponeringen jämförbar med den som sågs när Sporanox kapslar gavs ensamma. (Se avsnitt 4.5).

Distribution

Huvuddelen av itrakonazol 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 itrakonazol i plasma föreligger som fritt läkemedel. Itakonazol 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 hydroxiitakonazol 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 hydroxiitakonazol 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 elimineringen 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 patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Itrakonazol metaboliseras framför allt i levern. En farmakokinetisk studie utfördes på 6 friska och 12 cirrhotiska 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 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}). 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 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 vilka itraconazol oral lösning administrerades med dosen 5 mg/kg en gång eller två gånger dagligen. Exponeringen av itraconazol var något högre hos de äldre barnen (6 till 14 år) jämfört med de yngre barnen. Hos alla barnen uppnåddes effektiva plasmakoncentrationer av itraconazol inom 3 till 5 dagar efter påbörjad behandling och kvarstod under hela behandlingen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol

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 mg/m²/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-gånger MRHD baserat på mg/m²/dag), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytsystemet, 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 mg/m²/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 mg/m²/dag) och mus från 80 mg/kg/dag (1 gång MRHD baserat på mg/m²/dag). Hos råtta bestod teratogeniciteten av

omfattande skeletala defekter, hos mus av encefalocoele och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin upp till 80 mg/kg/dag dos (4 gånger MRDH baserat på mg/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: hypromellos, makrogol 20 000 och sockersfärer (bestående av majsstärkelse och sackaros),

Kapselskal: Färgämnen (erytrosin/E 127, indigokarmin/E 132, titandioxid/E 171) och gelatin.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister om 4, 15 och 28 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag AB

Box 4042

169 04 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11900

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1993-09-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-09-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-28