



PRODUKTRESUMÉ

for

Sporanox, hårde kapsler

0. D.SP.NR.
08389

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Sporanox

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Itraconazol 100 mg.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Saccharose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde kapsler
Blå uigennemsigtig overdel og lyserød gennemsigtig underdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Vulvovaginal candidiasis. Oral candidiasis. Pityriasis versicolor. Dermatomykoser. Fungal keratitis. Onykomykoser.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Vulvovaginal candidiasis

Enten 200 mg morgen og aften i 1 dag.

Eller 200 mg 1 gang dagligt i 3 dage.

Oral candidiasis

100 mg 1 gang dagligt i 2 uger.

Pityriasis versicolor

200 mg 1 gang dagligt i 1 uge.

Dermatomykoser

100 mg 1 gang dagligt i 2-4 uger.

Tinea corporis/cruris:

200 mg 1 gang dagligt i 1 uge.

Tinea pedis/manus:

200 mg 2 gange dagligt i 1 uge.

Fungal keratitis

200 mg 1 gang dagligt i 3 uger.

Onykomykoser

Pulsbehandling:

Tånegle med eller uden inficerede fingernegle

200 mg 2 gange dagligt i 7 dage, derefter 3 ugers pause, i alt 3 gange.

Fingernegle

200 mg 2 gange dagligt i 7 dage, derefter 3 ugers pause, i alt 2 gange.

eller:

200 mg 1 gang dagligt i 3 måneder.

Kapslerne skal indtages umiddelbart efter et måltid.

Kapslerne skal sluges hele.

Pædiatrisk population

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om anvendelse af Sporanox kapsler til pædiatriske patienter. Det anbefales ikke at anvende Sporanox kapsler til disse patienter med mindre, den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4).

Ældre

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om anvendelse af Sporanox kapsler til ældre patienter (>65 år). Det anbefales kun at anvende Sporanox kapsler til disse patienter, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko. Generelt bør der ved dosering til ældre patienter tage højde for den øgede frekvens af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion samt eventuel samtidig sygdom eller behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af oralt itraconazol til patienter med nedsat leverfunktion. Bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af oralt itraconazol til patienter med nedsat nyrefunktion. Eksponeringen for itraconazol kan være lavere hos nogle patienter med nedsat nyrefunktion. Bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, og dosisjustering kan overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Sporanox kapsler bør ikke administreres til patienter med betydende nedsat ventrikel funktion såsom kongestiv hjerteinsufficiens eller med kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen undtagen ved behandling af livstruende eller andre alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).
- Sporanox kapsler må ikke anvendes under graviditet (undtagen i livstruende tilfælde) (se pkt. 4.6). Fertile kvinder, der tager Sporanox, bør anvende kontraception. Sikker kontraception bør fortsættes efter endt behandling med Sporanox og frem til næste menstruationsperiode.
- Samtidig administration af Sporanox kapsler er kontraindiceret med en række CYP3A4-substrater, såsom de eksempler, der er anført nedenfor (se pkt. 4.4 og 4.5):

| Analgetika, anæstetika | | |
|--|--|---------------------------------------|
| Ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin) | | |
| Antibakterielle midler til systemisk brug, anti-mykobakterielle midler, antimykotika til systemisk brug | | |
| Isavuconazol | | |
| Anthelmintika, midler mod protozoer | | |
| Halofantrin | | |
| Antihistaminer til systemisk brug | | |
| Astemizol | Mizolastin | Terfenadin |
| Antineoplastiske midler | | |
| Irinotecan | Venetoclax (hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi ved behandlingsstart og under dosistitreringsfasen med venetoclax). | |
| Antitrombotiske midler | | |
| Dabigatran | Ticagrelor | |
| Antivirale midler til systemisk brug | | |
| Ombitasvir/paritaprevir/rito navir (med eller uden dasabuvir) | | |
| Det kardiovaskulære system (midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva, betablokkere, calciumantagonister, hjerteterapi, diuretika) | | |
| Aliskiren | Eplerenon | Quinidin |
| Bepidil | Finerenon | Ranolazin |
| Disopyramid | Ivabradin | Sildenafil (pulmonal hypertension) |
| Dofetilid | Lercanidipin | |
| Dronedaron | Nisoldipin | |

| | | |
|--|---|--|
| Gastrointestinale lægemidler, inklusiv midler mod diarré, midler mod intestinal inflammation/infektion, antiemetika og midler mod kvalme, lægemidler mod obstipation, lægemidler mod gastrointestinale funktionsforstyrrelser | | |
| Cisaprid | Domperidon | Naloxegol |
| Immunsuppressiva | | |
| Voclosporin | | |
| Lipidmodificerende midler | | |
| Lovastatin | Lomitapid | Simvastatin |
| Psykoanaleptika, psykoleptika (f.eks. antipsykotika, anxiolytika og hypnotika) | | |
| Lurasidon | Pimozid | Sertindol |
| Midazolam (oral) | Quetiapin | Triazolam |
| Urologiske midler | | |
| Avanafil | Darifenacin | Solifenacin (hos patienter med svær nyreinsufficiens eller moderat til svær leverinsufficiens) |
| Dapoxetin | Fesoterodin (hos patienter med moderat eller svær nyre- eller leverinsufficiens). | Vardenafil (hos patienter over 75 år). |
| Diverse lægemidler og andre stoffer | | |
| Colchicin (hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens) | Eliglustat (hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisering, intermediær eller omfattende CYP2D6-metabolisering, som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer). | |

Ved samtidig administration af itraconazol kan øget plasmakoncentration af sådanne lægemidler medføre både øgede terapeutiske virkninger og potentielt kritiske bivirkninger, hvilket potentielt kan medføre en kritisk situation. For eksempel kan forhøjet plasmakoncentration af visse lægemidler medføre QT-forlængelse og ventrikulær takyarytmi, herunder forekomst af torsades de pointes, en livstruende form for arytmi. Lægemidler, der er kontraindiceret og som ikke bør anvendes eller kun bør anvendes med forsigtighed er angivet i pkt. 4.5.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges (se pkt. 5.1).

Krydsallergi

Der findes begrænsede oplysninger om krydsallergi mellem itraconazol og andre antimykotika af azoltypen. Der bør dog udvises forsigtighed ved ordination af itraconazol til patienter, som er overfølsomme over for andre azoler.

Hjertepåvirkninger

I studier af raske forsøgspersoner, som modtog Sporanox i.v., observeredes et forbigående asymptomatisk fald i venstre ventrikels udrykningsfraktion, som forsvandt inden næste infusion. Den kliniske relevans af disse fund for de orale formuleringer kendes ikke.

Itraconazol har negativ inotrop virkning, og er kasuistisk associeret med kongestiv hjerteinsufficiens. Hjerteinsufficiens forekom hyppigere ved en total daglig dosis på 400 mg end ved lavere daglige totaldoser, hvilket indikerer, at risiko for hjerteinsufficiens er dosisafhængig.

Sporanox bør ikke gives til patienter, der har eller tidligere har haft kongestiv hjerteinsufficiens, med mindre fordelene klart overstiger risikoen. Ved en sådan individuel afvejning af fordele/risici bør der i vurderingen medtages faktorer som indikationens sværhedsgrad, dosis (total daglig dosis) samt individuelle risikofaktorer for kongestiv hjerteinsufficiens. Disse risikofaktorer inkluderer hjertesygdomme såsom iskæmisk hjertesygdom og klapsygdom, betydende lungesygdom såsom kronisk obstruktiv lungesygdom, nyresvigt og andre ødematøse lidelser. Sådanne patienter bør informeres om symptomerne på kongestiv hjerteinsufficiens, og de bør behandles med forsigtighed og overvåges for symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Hvis der opstår sådanne symptomer under behandlingen, skal Sporanox seponeres.

Visse calciumantagonister kan medføre negativ inotrop virkning, som kan give en additiv effekt på virkningerne af itraconazol. Derudover kan itraconazol hæmme metabolismen af calciumantagonister. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig anvendelse af itraconazol og calciumantagonister (se pkt. 4.5) pga. en øget risiko for kongestiv hjerteinsufficiens.

Leverpåvirkninger

Meget sjældne tilfælde af alvorlig levertoksicitet, inklusiv enkelte tilfælde af akut leversvigt med fatalt udfald, er rapporteret ved brug af itraconazol. De fleste af disse tilfælde forekom hos patienter, som allerede havde leversygdom, var i behandling for systemiske infektioner, havde andre væsentlige lidelser og/eller tog andre levertoksiske midler.

Nogle patienter havde ingen klare risikofaktorer for leversygdom. Enkelte af disse tilfælde blev observeret i løbet af den første behandlingsmåned, inklusive nogle i den første behandlingsuge. Kontrol af leverfunktionen bør overvejes hos patienter, som behandles med Sporanox.

Patienter bør instrueres om straks at kontakte læge ved symptomer på hepatitis såsom gulsot, appetitløshed, kvalme, opkastninger, træthed, abdominalsmerter og mørk urin. Ved mistanke om hepatitis bør behandlingen med Sporanox straks seponeres, og der bør iværksættes leverfunktionsundersøgelser.

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af oralt itraconazol til patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed tilrådes, når lægemidlet administreres til denne patientpopulation. Omhyggelig kontrol af patienter med nedsat leverfunktion anbefales. Blandt patienter med cirrose er der observeret forlænget eliminationshalveringstid af itraconazol efter én enkelt dosis, hvilket bør tages i betragtning før behandling med andre lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4.

Det må absolut frarådes at give behandling med Sporanox til patienter med abnorme leverenzymtal, aktiv leversygdom eller tidligere medikamentelt betinget levertoksicitet, med mindre der foreligger en alvorlig eller livstruende situation, hvor den forventede fordel overstiger risikoen. Kontrol af leverfunktionen anbefales hos patienter, som har eksisterende abnorm leverfunktion, eller som har haft levertoksicitet i forbindelse med andre lægemidler (se pkt. 5.2).

Nedsat syreindhold i mavesækken

Absorptionen af itraconazol fra Sporanox kapsler hæmmes, hvis syreindholdet i mavesækken er nedsat. Det anbefales, at patienter, der har nedsat syreindhold i mavesækken, indtager Sporanox kapsler med sure drikke (f.eks. cola med normalt sukkerindhold), hvad enten dette skyldes sygdom (f.eks. hos patienter med achlorhydri) eller samtidig medicinering (f.eks. ved brug af lægemidler til at reducere ventriklens syreindhold). Det anbefales, at antacida (f.eks. aluminiumhydroxid) administreres mindst 1 time inden eller 2 timer efter administration af itraconazol. Itraconazols serum niveau bør kontrolleres og doseringen af itraconazol øges efter behov (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er kun begrænsede kliniske data om anvendelse af Sporanox kapsler til pædiatriske patienter. Det anbefales ikke at anvende Sporanox kapsler, med mindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Anvendelse til ældre

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om anvendelse af Sporanox kapsler til ældre patienter (>65 år). Det anbefales kun at anvende Sporanox kapsler til disse patienter, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko. Det anbefales, at der ved valg af dosis til en ældre patient tages højde for den øgede frekvens af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion, comorbiditet og comedicinering blandt ældre.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af oralt itraconazol til patienter med nedsat nyrefunktion. Eksponeringen for itraconazol kan være lavere hos nogle patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes, når lægemidlet administreres til denne patientgruppe, og dosisjustering kan overvejes.

Høretab

Forbigående eller permanent høretab er blevet rapporteret hos patienter, der fik behandling med itraconazol. Adskillige af disse patienter blev samtidig behandlet med quinidin, hvilket er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Høretabet fortager sig som regel, når behandlingen stoppes, men kan fortsætte hos nogle patienter.

Nedsat immunforsvar

Hos nogle patienter med nedsat immunforsvar, f.eks. neutropeni, AIDS eller organtransplanterede patienter, kan itraconazols orale biotilgængelighed være reduceret.

Patienter med akut livstruende systemiske svampeinfektioner

På grund af de farmakokinetiske egenskaber (se pkt. 5.2) bør Sporanox kapsler ikke anvendes som indledende behandling til patienter med akut livstruende systemiske svampeinfektioner.

AIDS-patienter

Hos patienter med AIDS, der er blevet behandlet for en systemisk svampeinfektion såsom sporotrikose, blastomykose, histoplasmose eller kryptokokkose (meningeal eller non-meningeal), og som vurderes at have risiko for recidiv, bør den behandlende læge vurdere behovet for vedligeholdelsesbehandling.

Cystisk fibrose

Hos patienter med cystisk fibrose blev der observeret en variation i de terapeutiske niveauer af itraconazol ved en steady state-dosering med itraconazol oral opløsning på 2,5 mg/kg, to gange dagligt. Steady state-koncentrationer >250 ng/ml blev opnået hos ca. 50% af patienterne over 16 år, men hos ingen af patienterne under 16 år. På grund af forskelle i biotilgængeligheden kan der ikke laves en direkte sammenhæng til disse resultater for Sporanox kapsler. Hvis en patient ikke responderer på Sporanox kapsler, bør det overvejes at skifte til en alternativ behandling.

Neuropati

Hvis der opstår perifer neuropati, der kan sættes i forbindelse med itraconazol, bør behandlingen seponeres.

Forstyrrelser i kulhydratmetabolismen

Sporanox indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Krydsresistens

Ved mistanke om fluconazolresistente stammer af *Candida*-arter, kan disse ikke forventes at være følsomme over for itraconazol, og følsomhedsbestemmelse skal udføres før opstart af itraconazol behandling.

Skift mellem kapsler og oral opløsning

Eksposeringen (biotilgængeligheden) for lægemidlet er større med den orale opløsning end med kapslerne ved indgift af samme dosis. Generelt frarådes det at skifte direkte mellem samme Sporanox kapsel dosering og samme Sporanox oral opløsning dosering.

Interaktionspotentiale

Samtidig administration af visse lægemidler og itraconazol kan føre til ændringer i virkningen af itraconazol og/eller det samtidige lægemiddel, livstruende bivirkninger og/eller pludselig død. Lægemidler, der er kontraindicerede, som ikke bør anvendes eller kun bør anvendes med forsigtighed i kombination med itraconazol, er angivet i pkt. 4.3 Kontraindikationer og pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Itraconazol metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Andre stoffer, der enten deler denne metaboliseringsvej eller ændrer aktiviteten af CYP3A4, kan påvirke itraconazols farmakokinetik. Itraconazol er en potent CYP3A4-hæmmer, en P-glykoproteinhæmmer og en BCRP-hæmmer (brystcancerresistensprotein).

Itraconazol kan ændre farmakokinetikken af andre stoffer, der deler denne metaboliseringsvej eller disse proteintransportørveje.

Eksempler på lægemidler, som kan påvirke plasmakoncentrationen af itraconazol, er anført efter lægemiddelklasser i tabel 1 herunder. Eksempler på lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af itraconazol, er anført i tabel 2 herunder. På grund af antallet af interaktioner er de potentielle ændringer i de interagerende lægemidlers sikkerhed eller virkning ikke medtaget. Listen over eksempler på interagerende lægemidler i tabellerne nedenfor er ikke udtømmende, og derfor skal produktinformationen for hvert

lægemiddel, der administreres sammen med itraconazol, konsulteres for at få oplysninger om metaboliseringsvej, interaktionsveje, potentielle risici og specifikke foranstaltninger, der skal træffes i forbindelse med samtidig administration.

De interaktioner, der er beskrevet i tabellerne, er klassificeret som kontraindiceret, anbefales ikke, eller forsigtighed tilrådes sammen med itraconazol under hensyntagen til omfanget af koncentrationsforøgelsen og det interagerende lægemiddels sikkerhedsprofil (se også pkt. 4.3 og 4.4 for at få yderligere oplysninger). De anførte lægemidlers interaktionspotentiale blev evalueret på basis af humane farmakokinetiske studier med itraconazol og/eller humane farmakokinetiske studier med andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) og/eller *in vitro*-data:

- ”Kontraindiceret”: Må under ingen omstændigheder administreres sammen med itraconazol og i op til to uger efter seponering af behandlingen med itraconazol.
- ”Anbefales ikke”: Anvendelse af dette lægemiddel bør undgås under behandlingen, og i op til to uger efter seponering af behandlingen med itraconazol, medmindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for bivirkninger. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales det at kontrollere for symptomer på øgede eller forlængede virkninger eller bivirkninger af det samtidigt administrerede lægemiddel og at stoppe behandlingen eller reducere dosis af dette lægemiddel efter behov. Det anbefales at måle plasmakoncentrationen af det samtidigt administrerede lægemiddel efter behov.
- ”Forsigtighed tilrådes”: Omhyggelig kontrol anbefales, når lægemidlet administreres sammen med itraconazol. Ved samtidig administration anbefales det at kontrollere patienterne nøje for symptomer på øgede eller forlængede virkninger eller bivirkninger af det interagerende lægemiddel og om nødvendigt reducere doseringen af lægemidlet. Det anbefales at måle plasmakoncentrationen af det samtidigt administrerede lægemiddel efter behov.

De interaktioner, der er anført i disse tabeller, er blevet karakteriseret i studier, som blev udført med anbefalede doser af itraconazol. Omfanget af interaktion kan dog afhænge af den administrerede dosis af itraconazol. Der kan forekomme en kraftigere interaktion ved en højere dosis eller ved kortere doseringsintervaller. Ekstrapolation af resultaterne for andre doseringsscenarier eller andre lægemidler skal ske med forsigtighed.

Så snart behandlingen stoppes, falder plasmakoncentrationen af itraconazol til næsten upåviselige niveauer inden for 7 til 14 dage, afhængigt af dosis og varighed af behandlingen. Hos patienter med levercirrose eller personer, der får CYP3A4-hæmmere, kan faldet i plasmakoncentrationen ske endnu mere gradvist. Dette er især vigtigt ved iværksættelse af behandling med lægemidler, hvis metabolisme påvirkes af itraconazol (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Eksempler på lægemidler, som kan påvirke plasmakoncentrationen af itraconazol, opstillet efter lægemiddelklasse

| Eksempler på lægemidler (enkelt peroral dosis [PO], medmindre andet er anført) i klassen | Forventet/potentiel virkning på itraconazol-niveauer (↑ = stigning, ↔ = ingen ændring, ↓ = fald) | Klinisk kommentar (se ovenfor for at få yderligere oplysninger og se pkt. 4.3 og 4.4) |
|---|---|--|
| Antibakterielle midler til systemisk brug, antimykotika | | |
| isoniazid | Det er ikke undersøgt direkte, men isoniazid nedsætter sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Anbefales ikke |
| rifampicin p.o. 600 mg én gang dagligt | itraconazol AUC ↓ | Anbefales ikke |
| rifampicin p.o. 300 mg én gang dagligt | itraconazol Cmax ↓ 71 %, AUC ↓ 74 % | Anbefales ikke |
| ciprofloxacin p.o. 500 mg to gange dagligt | itraconazol Cmax ↑ 53 %, AUC ↑ 82 % | Forsigtighed tilrådes |
| erythromycin 1 g | itraconazol Cmax ↑ 44 %, AUC ↑ 36% | Forsigtighed tilrådes |
| clarithromycin p.o. 500 mg to gange dagligt | itraconazol Cmax ↑ 90 %, AUC ↑ 92% | Forsigtighed tilrådes |
| Antiepileptika | | |
| carbamazepin, phenobarbital | Det er ikke undersøgt direkte, men disse lægemidler nedsætter sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Anbefales ikke |
| phenytoin p.o. 300 mg én gang dagligt | itraconazol Cmax ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % hydroxyitraconazol Cmax ↓ 84 %, AUC ↓ 95 % | Anbefales ikke |
| Antineoplastika | | |
| idelalisib | Det er ikke undersøgt direkte, men idelalisib øger sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Forsigtighed tilrådes |
| Antivirale midler til systemisk brug | | |
| ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller uden dasabuvir) | Det er ikke undersøgt direkte, men disse lægemidler øger sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Kontraindiceret |
| efavirenz 600 mg | itraconazol Cmax ↓ 37 %, AUC ↓ 37 % | Anbefales ikke |

| | | |
|--|--|-----------------------|
| | AUC ↓ 39 % hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 % | |
| nevirapin PO 200 mg én gang dagligt | itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 % | Anbefales ikke |
| cobicistat darunavir (boostet) elvitegravir (ritonavir-boostet) fosamprenavir (ritonavir-boostet) ritonavir saquinavir (ritonavir-boostet) | Det er ikke undersøgt direkte, men disse lægemidler øger sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Forsigtighed tilrådes |
| indinavir p.o. 800 mg tre gange dagligt | itraconazol koncentration ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| Calciumantagonister | | |
| diltiazem | Det er ikke undersøgt direkte, men diltiazem øger sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Forsigtighed tilrådes |
| Midler mod syrerelaterede sygdomme | | |
| antacida (aluminium, calcium, magnesium eller natriumbikarbonat), H ₂ -receptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin), syrepumpehæmmere (f.eks. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol) | itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓ | Forsigtighed tilrådes |
| Respirationssystemet: Andre midler mod sygdomme i respirationssystemet | | |
| lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg to gange dagligt | itraconazol koncentration ↓ | Anbefales ikke |
| Diverse | | |
| perikon (<i>hypericum perforatum</i>) | Det er ikke undersøgt direkte, men perikon nedsætter sandsynligvis koncentrationen af itraconazol. | Anbefales ikke |

Tabel 2: Eksempler på lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af itraconazol, anført efter lægemiddelklasse

| Eksempler på lægemidler (enkelt dosis p.o., medmindre andet er anført) i klassen | Forventet/potentiel virkning på lægemiddelniveauer (↑ = stigning, ↔ = ingen ændring, ↓ = fald) | Klinisk kommentar (se ovenfor for at få yderligere oplysninger og se pkt. 4.3 og 4.4) |
|---|--|--|
| Analgetika, anæstetika | | |
| ergot-alkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| eletriptan, fentanyl | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Anbefales ikke |
| alfentanil, buprenorfin (i.v. og sublingual), cannabinoider, methadon sufentanil | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| oxycodon p.o. 10 mg | oxycodon p.o.: Cmax ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4 gange | Forsigtighed tilrådes |
| oxycodon i.v. 0,1 mg/kg | oxycodon i.v.: AUC ↑ 51 % | Forsigtighed tilrådes |
| Antibakterielle midler til systemisk brug, antimykobakterielle midler, antimykotika til systemisk brug | | |
| isavuconazol | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af isavuconazol. | Kontraindiceret |
| bedaquilin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af bedaquilin. | Anbefales ikke |
| rifabutin p.o. 300 mg én gang dagligt | rifabutin-koncentration ↑ (omfang ukendt) | Anbefales ikke |
| clarithromycin p.o. 500 mg to gange dagligt | clarithromycin-koncentration ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| delamanid | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af delamanid. | Forsigtighed tilrådes |
| Antiepileptika | | |

| | | |
|---|---|-----------------------|
| carbamazepin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af carbamazepin. | Anbefales ikke |
| Antiinflammatoriske og antireumatiske midler | | |
| meloxicam 15 mg | meloxicam C_{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 % | Forsigtighed tilrådes |
| Anthelmintika, antiprotozo-midler | | |
| halofantrin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af halofantrin. | Kontraindiceret |
| artemether-lumefantrin, praziquantel | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| quinin 300 mg | quinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96 % | Forsigtighed tilrådes |
| Antihistaminer til systemisk brug | | |
| astemizol, mizolastin, terfenadin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| ebastin 20 mg | ebastin C_{max} ↑ 2,5 gange, AUC ↑ 6,2 gange carabastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1 gange | Anbefales ikke |
| bilastin, rupatadin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| Antineoplastika | | |
| irinotecan | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af irinotecal og dets aktive metabolit. | Kontraindiceret |

| | | |
|--|---|--|
| venetoclax | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af venetoclax. | Kontraindiceret hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi ved behandlingsstart og under dosistitreringsfasen med venetoclax. Anbefales ikke ellers, medmindre fordelene opvejer risiciene. Der henvises til ordinationsoplysningerne for venetoclax. |
| axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab emtansin, vinca-alkaloider (f.eks. vinflunin, vinorelbin) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler, undtagen cabazitaxel og regorafenib. Ingen statistisk signifikant ændring i eksponering for cabazitaxel, men der blev observeret høj variabilitet i resultaterne. Regorafenib – der forventes et fald i AUC (vha. estimering af aktiv del) | Anbefales ikke |
| cobimetinib 10 mg, | cobimetinib C _{max} ↑ 3,2 gange, AUC ↑ 6,7 gange | Anbefales ikke |
| entrectinib | entrectinib C _{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0 gange | Anbefales ikke |
| olaparib 100 mg | olaparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 gange | Anbefales ikke |
| talazoparib | talazoparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 % | Anbefales ikke |
| alitretinoin (oral), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoin (oral) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| busulfan 1 mg/kg hver 6. time | busulfan C _{max} ↑, AUC ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| gefitinib 250 mg | gefitinib 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78 % | Forsigtighed tilrådes |
| pemigatinib | pemigatinib C _{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 % | Forsigtighed tilrådes |
| Antithrombosemidler | | |

| | | |
|--|--|-----------------------|
| dabigatran, ticagrelor | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Anbefales ikke |
| cilostazol, coumariner (f.eks. warfarin) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| Antivirale midler til systemisk brug | | |
| ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller uden dasabuvir) | itraconazol kan øge paritaprevir-koncentrationen. | Kontraindiceret |
| elbasvir/grazoprevir, tenofoviralafenamid-fumarat (TAF), tenofovirdisoproxil-fumarat (TDF) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Anbefales ikke |
| cobicistat, elvitegravir (ritonavir-boostet), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| indinavir p.o. 800 mg tre gange dagligt | indinavir C _{max} ↔, AUC ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| Det kardiovaskulære system (midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva, beta-blokerende midler, calciumantagonister, hjerteterapi, diuretika) | | |
| bepriidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lercanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (pulmonal hypertension) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| aliskiren 150 mg, | aliskiren C _{max} ↑ 5,8 gange, AUC ↑ 6,5 gange | Kontraindiceret |
| quinidin 100 mg | quinidin C _{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4 gange | Kontraindiceret |
| felodipin 5 mg | felodipin C _{max} ↑ 7,8 gange, AUC ↑ 6,3 gange | Anbefales ikke |

| | | |
|---|---|-----------------------|
| riociguat, tadalafil (pulmonal hypertension) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Anbefales ikke |
| bosentan, diltiazem, guanafacin, andre dihydropyridiner (f.eks. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| digoxin 0,5 mg | digoxin Cmax ↑ 34 %, AUC ↑ 68 % | Forsigtighed tilrådes |
| nadolol 30 mg | nadolol Cmax ↑ 4,7 gange, AUC ↑ 2,2 gange | Forsigtighed tilrådes |
| Cortikosteroider til systemisk brug, lægemidler mod obstruktive lungesygdomme | | |
| ciclesonid, salmeterol | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af salmeterol og dens aktive metabolit af ciclesonid. | Anbefales ikke |
| budesonid INH 1 mg, enkelt dosis | budesonid INH Cmax ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2 gange; budesonidkoncentration (andre formuleringer) ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| dexamethason i.v. 5 mg dexamethason p.o. 4,5 mg | dexamethason i.v.: Cmax ↔, AUC ↑ 3,3 gange dexamethason p.o.: Cmax ↑ 69%, AUC ↑ 3,7 gange | Forsigtighed tilrådes |
| fluticason INH 1 mg to gange dagligt, | fluticason INH-koncentration ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| methylprednisolon 16 mg, | methylprednisolon p.o. Cmax ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9 gange methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6 gange | Forsigtighed tilrådes |
| fluticason, nasal | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af nasalt administreret fluticason. | Forsigtighed tilrådes |
| Antidiabetika | | |
| repaglinid 0,25 mg | repaglinid Cmax ↑ 47 %, AUC ↑ 41 % | Forsigtighed tilrådes |
| saxagliptin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af saxagliptin. | Forsigtighed tilrådes |

| Fordøjelsesorganer og stofskifte, herunder midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, antiemetika og midler mod kvalme, midler mod obstipation, midler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser | | |
|---|---|-----------------------|
| cisaprid, naloxegol | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| domperidon 20 mg | domperidon C _{max} ↑ 2,7 gange, AUC ↑ 3,2 gange | Kontraindiceret |
| aprepitant, loperamid, netupitant | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| Immunsuppressiva | | |
| voclosporin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af voclosporin. | Kontraindiceret |
| sirolimus (rapamycin) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af sirolimus. | Anbefales ikke |
| ciclosporin, tacrolimus | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg én gang dagligt | tacrolimus i.v. koncentration ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| Lipid-modificerende midler | | |
| lomitapid | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af lomitapid. | Kontraindiceret |
| lovastatin 40 mg, | lovastatin C _{max} ↑ 14,5- >20 gange, AUC ↑ >14,8- >20 gange lovastatinsyre C _{max} ↑ 11,5- 13 gange, AUC ↑ 15,4- 20 gange | Kontraindiceret |
| simvastatin 40 mg | simvastatinsyre C _{max} ↑ 17 gange, AUC ↑ 19 gange | Kontraindiceret |
| atorvastatin | atorvastatinsyre: C _{max} ↔ til ↑2,5 gange, AUC ↑ 40 % til 3 gange | Anbefales ikke |

| Psykoanaleptika, psykoleptika (f.eks. antipsykotika, anxiolytika og hypnotika) | | |
|---|---|-----------------------|
| lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| midazolam (oral) 7,5 mg | midazolam (oral) C _{max} ↑ 2,5 til 3,4 gange, AUC ↑ 6,6 til 10,8 gange | Kontraindiceret |
| triazolam 0,25 mg | triazolam C _{max} ↑, AUC ↑ | Kontraindiceret |
| alprazolam 0,8 mg | alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8 gange | Forsigtighed tilrådes |
| aripiprazol 3 mg | aripiprazol C _{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 % | Forsigtighed tilrådes |
| brotizolam 0,5 mg | brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6 gange | Forsigtighed tilrådes |
| bupiron 10 mg | bupiron C _{max} ↑ 13,4 gange, AUC ↑ 19,2 gange | Forsigtighed tilrådes |
| midazolam (i.v.) 7,5 mg | midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentration ↑; Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af midazolam efter oromucosal administration. | Forsigtighed tilrådes |
| risperidon 2-8 mg/dag | risperidon og aktiv metabolit, koncentration ↑ | Forsigtighed tilrådes |
| zopiclon 7,5 mg | zopiclon C _{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 % | Forsigtighed tilrådes |
| cariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| Respirationssystemet: Andre midler mod sygdomme i respirationssystemet | | |
| lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg to gange dagligt | ivacaftor C _{max} ↑ 3,6 gange, AUC ↑ 4,3 gange lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔ | Anbefales ikke |
| ivacaftor | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af ivacaftor. | Forsigtighed tilrådes |

| Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, andre gynækologiske midler | | |
|---|--|--|
| cabergolin, dienogest, ulipristal | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |
| Urologiske midler | | |
| avanafil, dapoxetin, darifenacin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Kontraindiceret |
| fesoterodin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af de aktive metabolitter, 5-hydroxymethyl-tolterodin. | Moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion: Kontraindiceret Let nedsat nyre- eller leverfunktion: Samtidig brug skal undgås Normal nyre- eller leverfunktion: Forsigtighed tilrådes, med en maksimal fesoterodindosis på 4 mg. |
| solifenacin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af solifenacin. | Svært nedsat nyrefunktion: Kontraindiceret Moderat eller svært nedsat leverfunktion: Kontraindiceret Forsigtighed tilrådes hos alle andre patienter, med en maksimal solifenacindosis på 5 mg. |
| vardenafil | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af vardenafil. | Kontraindiceret til patienter over 75 år; ellers ikke anbefalet. |
| alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektile dysfunktion og benign prostatahyperplasi), tamsulosin, tolterodin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Anbefales ikke |
| dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektile dysfunktion) | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af disse lægemidler. | Forsigtighed tilrådes |

| | | |
|-----------------|--|--|
| oxybutynin 5 mg | oxybutynin C _{max} ↑ 2 gange, AUC ↑ 2 gange N-desethyloxybutynin C _{max} ↔, AUC ↔ Efter transdermal administration: Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af oxybutynin efter transdermal administration. | Forsigtighed tilrådes |
| Diverse | | |
| colchicin | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af colchicin | Kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Anbefales ikke til andre patienter. |
| eliglustat | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af eliglustat. | Kontraindiceret til patienter med ringe CYP2D6- metabolisering. Kontraindiceret til patienter med intermediær eller ekstensiv CYP2D6- metabolisering, som tager en potent eller moderat CYP2D6-hæmmer. Forsigtighed tilrådes ved intermediær og ekstensiv CYP2D6-metabolisering. Hos patienter med ekstensiv CYP2D6-metabolisering og let nedsat leverfunktion bør en eliglustat-dosis på 84 mg/dag overvejes. |
| cinacalcet | Det er ikke undersøgt direkte, men itraconazol øger sandsynligvis koncentrationen af cinacalcet. | Forsigtighed tilrådes |

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Kvinder i den fertile alder, som anvender Sporanox kapsler, bør anvende præventionsmidler. Anvendelse af sikker prævention skal fortsættes indtil menstruationsperioden efter endt behandling med Sporanox kapsler.

Graviditet

Sporanox må ikke anvendes til gravide undtagen i livstruende tilfælde, hvor de mulige fordele for moderen opvejer den mulige risiko for fostret (se pkt. 4.3).

Itraconazol har udvist reproduktionstoksicitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der er begrænsede data fra anvendelse af Sporanox under graviditet. Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af medfødte anomalier hos spædbørn eksponeret for itraconazol under graviditeten. Disse tilfælde omfattede skeletale, urogenitale, kardiovaskulære og oftalmiske misdannelser samt kromosomale og multiple misdannelser. Der er ikke påvist en sikker årsagssammenhæng med Sporanox.

Epidemiologiske data om eksponering for Sporanox i graviditetens første trimester – overvejende hos patienter i kortvarig behandling for vulvovaginal candidiasis – viste ingen øget risiko for misdannelser sammenlignet med spædbørn, som ikke blev eksponeret for kendte teratogener. Det er blevet påvist, at itraconazol krydser placenta i en rottemodel.

Amning

En meget lille mængde itraconazol udskilles i human mælk. Derfor bør de forventede terapeutiske fordele for moderen ved Sporanox kapsler vurderes i forhold til den mulige risiko ved amning. I tvivlstilfælde bør patienten undlade at amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved færden i trafikken og maskinbetjening bør der tages højde for mulige bivirkninger såsom svimmelhed, synsforstyrrelser og høretab (se pkt. 4.8), som kan forekomme i visse tilfælde.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, som rapporteredes hyppigst under behandling med Sporanox kapsler i kliniske studier og/eller som spontane indberetninger, var hovedpine, abdominalsmerter og kvalme. De mest alvorlige bivirkninger var alvorlige allergiske reaktioner, hjerteinsufficiens/kongestiv hjerteinsufficiens/lungeødemer, pankreatitis, alvorlig levertoksicitet (herunder tilfælde af fatalt akut leversvigt) og alvorlige hudreaktioner, se nedenfor under "Bivirkninger opstillet i tabelform" vedrørende hyppighed og andre observerede bivirkninger og pkt. 4.4 vedrørende yderligere oplysninger om andre alvorlige bivirkninger.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkningerne i tabellen nedenfor stammer fra åbne og dobbeltblinde kliniske studier med Sporanox kapsler. Data stammer fra 8499 patienter i behandling for dermatomykose eller onykomykose, samt fra spontane indberetninger.

I nedenstående tabel er bivirkningerne inddelt efter systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter incidens i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Bivirkninger | |
|--|---|
| Infektioner og parasitære sygdomme Ikke almindelig | Sinuitis, øvre luftvejsinfektioner, rinitis |
| Blod og lymfesystem Sjælden | Leukopeni |
| Immunsystemet Ikke almindelig Sjælden | Overfølsomhed* Serumsyge, angioneurotisk ødem, anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring Sjælden | Hypertriglyceridæmi |
| Nervesystemet Almindelig Sjælden Ikke kendt | Hovedpine paræstesier, hypæstesi, dysgeusi, Tremor |
| Øjne Sjælden | Synsforstyrrelser (inklusive diplopi og sløret syn) |
| Øre og labyrint Sjælden | Forbigående eller permanent høretab*, tinnitus |
| Hjerte Sjælden | Kongestiv hjerteinsufficiens* |
| Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden | Dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen Almindelig Ikke almindelig Sjælden | Abdominale smerter, kvalme Diaré, opkastning, obstipation, dyspepsi, flatulens Pankreatitis |
| Lever og galdeveje Ikke almindelig Sjælden | Abnorm leverfunktion Alvorlig levertoksicitet (inklusive enkelte tilfælde af akut fatal leversvigt)*, hyperbilirubinæmi |
| Hud og subkutane væv Ikke almindelig Sjælden | Urticaria, udslæt, pruritus Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- |

| | |
|---|---|
| | Johnsons syndrom, akut generaliseret eksantemøs pustulose, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, leukocytoklastisk vaskulitis, alopeci, fotosensibilitet |
| Nyrer og urinveje Sjælden | Pollakisuri |
| Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig Sjælden | Menstruationsforstyrrelser Erekttil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Sjælden | Ødem |
| Undersøgelser Sjælden | Forhøjet kreatinkinase i blodet |

* se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende er en oversigt over bivirkninger, som blev rapporteret i kliniske studier med Sporanox oral opløsning og/eller Sporanox i.v., men ikke er blevet rapporteret ved brug af Sporanox kapsler.

Blod og lymfesystem: Granulocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet: Anafylaktoid reaktion

Metabolisme og ernæring: Hyperglykæmi, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi

Psykiske forstyrrelser: Konfusion

Nervesystemet: Perifer neuropati*, svimmelhed, somnolens

Hjerte: Hjertesvigt, venstre ventrikelsvigt, takykardi

Vaskulære sygdomme: Hypertension, hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum: Lungeødem, dysfoni, hoste

Mave-tarm-kanalen: Mave-tarm-sygdom

Lever og galdeveje: Leversvigt*, hepatitis, gulsot

Hud og subkutane væv: Erytematøst udslæt, hyperhidrose

Knogler, led, muskler og bindevæv: Myalgi, artralgi

Nyrer og urinveje: Nedsat nyrefunktion, urininkontinens

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Generaliseret ødem, ansigtsødem, bryst smerter, pyreksi, smerter, træthed, kuldegysninger

Undersøgelser: Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet basisk fosfatase i blodet, forhøjet laktat dehydrogenase i blodet, forhøjet urat i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet leverenzym, abnorme urinprøvesvar.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af Sporanox kapsler er evalueret blandt 165 pædiatriske patienter i alderen 1-17 år. Disse patienter har deltaget i til sammen 14 kliniske studier (4 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier, 9 åbne studier og 1 studie med først en åben og dernæst en dobbeltblind fase).

Patienterne fik mindst én dosis Sporanox kapsler til behandling af svampeinfektioner, og genererede sikkerhedsdata. Ud fra poolede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var de mest almindelige bivirkninger rapporteret for pædiatriske patienter: hovedpine (3,0 %), opkastning (3,0 %), abdominalsmerter (2,4 %), diarré (2,4 %), anormal leverfunktion (1,2 %), hypotension (1,2 %), kvalme (1,2 %) og urticaria (1,2 %). Generelt svarer bivirkningerne hos pædiatriske patienter til dem, der er observeret hos voksne, men incidensen er højere blandt pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Generelt svarer de bivirkninger, der blev indberettet i forbindelse med overdosering, til bivirkninger ved behandling med itraconazol i anbefalede doser (se pkt. 4.8).

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes understøttende foranstaltninger. Det anbefales, at kontakte Giftlinjen, for at få de seneste anbefalinger vedrørende håndteringen af en overdosis.

Itraconazol kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Der findes intet specifikt antidot.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, triazol og tetrazol-derivater, ATC-kode: J02AC02.

Adskillige *Candida*-arter er resistente for itraconazol, specielt er resistens udbredt og stigende for *Candida Krusei*, *Candida Glabrata* og *Candida Guillermondii*. Itraconazol bør kun anvendes ved disse arter efter forudgående resistens-testning.

In vitro-studier har vist, at itraconazol svækker syntesen af ergosterol i svampeceller. Ergosterol er en vital cellemembran-komponent hos svampe. Svækkelsen af denne syntese resulterer ultimativt i en antimykotisk effekt.

In vitro-studier viser, at itraconazol inhiberer væksten af et bredt spektrum af svampe, der er patogene for mennesker, sædvanligvis i koncentrationer $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. De omfatter:

Candida spp. (herunder *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* og *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., herunder *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (tidligere *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* og *Trichosporon* spp. Itraconazol har også vist aktivitet *in vitro* mod *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. og forskellige andre svampe og gærsvampe.

Forholdet mellem farmakokinetik (PK) og farmakodynamik (PD) (PK/PD-forholdet) for itraconazol, er ikke klarlagt.

Grænseværdier

Grænseværdier for itraconazol er fastsat i European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints for antifungal agents, version 10.0, gældende fra 4. februar 2020.

| <i>Candida</i> - og <i>Aspergillus</i> -arter | MIC-grænseværdi (mg/L) | |
|---|------------------------|-----------------|
| | ≤ S (følsom) | > 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 |

Der er i øjeblikket ikke tilstrækkelig evidens til at fastsætte kliniske grænseværdier for *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* og ikke-artsrelaterede grænseværdier for *Candida*.

Der er i øjeblikket ikke tilstrækkelig evidens til at fastsætte kliniske grænseværdier for *Aspergillus niger*^{4,5} og ikke-artsrelaterede grænseværdier for *Aspergillus* spp.⁵.

¹ Det anbefales at overvåge dalkoncentrationen af azol hos patienter, der behandles for svampeinfektion.

² ATU (Area of Technical Uncertainty) er 2. Skal rapporteres som R med følgende bemærkning: "I nogle kliniske situationer (ikke-invasive infektionsformer) kan itraconazol anvendes, såfremt der sikres tilstrækkelig eksponering".

³ De epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF) for disse arter er generelt højere end for *C. albicans*.

⁴ De epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF) for disse arter er generelt en tofolds fortynding højere end for *A. fumigatus*.

⁵ MIC-værdierne for isolater af *A. niger* og *A. versicolor* er generelt højere end dem for *A. fumigatus*. Det er uvist, om dette giver sig udslag i et ringere klinisk respons.

Der er ikke fastsat grænseværdier til fortolkning for itraconazol for *Candida*-arter og filamentøse svampe ved hjælp af metoderne fra Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2. udgave, 2020.

De væsentligste svampetyper, som ikke inhiberes af itraconazol, er *Zygomycetes* (f.eks. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* og *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* og *Scopulariopsis spp.*.

Azolresistens ser ud til at udvikle sig langsomt og er ofte et resultat af flere genetiske mutationer. Mekanismerne, der er beskrevet, er overekspression af ERG11, der koder targetenzymet 14 α -demethylase, punktmutationer i ERG11, der medfører en nedsat targetaffinitet, og/eller transporter overekspression, der resulterer i en øget efflux. Krydsresistens mellem stoffer af azol-klassen er observeret inden for *Candida spp.*, selvom resistens over for et stof af klassen ikke nødvendigvis medfører resistens over for andre azoler. Itraconazol-resistente stammer af *Aspergillus fumigatus* er blevet rapporteret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den maksimale plasmakoncentration nås 2-5 timer efter oral administration. Som følge af ikke-lineær farmakokinetik akkumuleres itraconazol i plasma ved gentagne doser.

Sædvanligvis nås steady state-koncentrationer i løbet af ca. 15 døgn med C_{max}-værdier på 0,5 μ g/ml, 1,1 μ g/ml og 2,0 μ g/ml efter oral administration af henholdsvis 100 mg en gang dagligt, 200 mg en gang dagligt og 200 mg to gange dagligt.

Itraconazols terminale halveringstid er sædvanligvis 16-28 timer efter en enkelt dosis og stiger til 34-42 timer ved gentagne doser. Når behandlingen ophører, falder itraconazols plasmakoncentration til en næsten upåviselig koncentration i løbet af 7-14 døgn, afhængigt af dosis og behandlingsvarighed. Middeltallet for total plasmaclearance efter intravenøs administration af itraconazol er 278 ml/min. Clearance af itraconazol falder med stigende doser på grund af mætningskinetik.

Absorption

Itraconazol absorberes hurtigt efter oral administration. Maksimal plasmakoncentration af det uomdannede lægemiddel nås i løbet af 2-5 timer efter en oral dosis af kapsler. Der er observeret en absolut biotilgængelighed af itraconazol på cirka 55 %. Den største orale biotilgængelighed opnås, når kapslerne indtages umiddelbart efter et fuldt måltid.

Absorptionen af itraconazol kapsler er nedsat hos personer med nedsat surhedsgrad i ventriklen, f.eks. hos personer, der får medicin for at undertrykke ventriklens syresekretion (f.eks. H₂-receptorantagonister, syrepumpehæmmere) eller personer med achlorhydri, der skyldes visse sygdomme (se pkt. 4.4). Hos disse patienter øges absorptionen af itraconazol, når Sporanox kapsler administreres under fastende betingelser sammen med en sur drik. Når Sporanox kapsler blev administreret som enkelt dosis på 200 mg under fastende betingelser sammen med en cola med normalt sukkerindhold efter forudgående medicinering med ranitidin, en H₂-receptorantagonist, var itraconazols absorption sammenlignelig med absorptionen efter administration af Sporanox kapsler alene. (Se pkt. 4.5).

Eksposeringen for itraconazol er lavere med kapselformuleringen end med den orale opløsning ved anvendelse af samme dosis. (Se pkt. 4.4).

Fordeling

I plasma er itraconazol bundet til protein (99,8 %), med albumin som bindingens hovedkomponent (99,6 % for hydroxy-metabolitten). Stoffet har også høj affinitet for lipider. Kun 0,2 % af itraconazol i plasma forekommer som frit lægemiddelstof. Itraconazol distribueres med stor tilsyneladende fordelingsvolumen i organismen (>700 l), hvilket tyder på omfattende distribution til vævene. Koncentrationer i lunger, nyrer, lever, knogler,

ventrikel, milt og muskler er påvist at være 2-3 gange større end de tilsvarende koncentrationer i plasma, og optagelsen i keratinholdige væv, især i huden, er op til 4 gange større. Koncentrationen i cerebrospinalvæske er langt lavere end i plasma, men der er påvist virkning mod infektioner i cerebrospinalvæsken.

Biotransformation

Itraconazol metaboliseres i omfattende grad af leveren til en lang række metabolitter. *In vitro*-studier har vist, at CYP3A4 er det væsentligste enzym i metaboliseringen af itraconazol. Hovedmetabolitten er hydroxyitraconazol, som udviser en antimykotisk virkning *in vitro*, der er sammenlignelig med virkningen af itraconazol, og denne metabolits dalkoncentrationer i plasma er ca. dobbelt så stor som itraconazols.

Elimination

Itraconazol udskilles hovedsageligt som inaktive metabolitter i urin (35 %) og i fæces (54 %) inden for en uge efter administration af en dosis oral opløsning. Renal udskillelse af itraconazol og den aktive metabolit hydroxyitraconazol tegner sig for mindre end 1% af en intravenøs dosis. Efter administration af en oral radioaktivt mærket dosis blev 3-18 % af denne dosis udskilt som uændret stof via fæces.

Eftersom re-distribution af itraconazol fra keratinholdige væv synes at være ubetydelig, er elimination af itraconazol fra disse væv relateret til gendannelse af epidermis. I modsætning til plasma holder koncentrationen i hud sig i 2-4 uger efter afslutning på 4 ugers behandling, og i neglens keratin, hvor itraconazol kan påvises 1 uge efter behandlingens start, holder den sig i mindst 6 måneder efter et 3-måneders behandlingsforløb.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Itraconazol metaboliseres hovedsageligt i leveren. Der blev udført et farmakokinetisk studie omfattende 6 raske forsøgspersoner og 12 forsøgspersoner med cirrose, som fik en enkelt dosis i form af en kapsel med 100 mg itraconazol. Der sås en statistisk signifikant reduktion i middeltallet for C_{max} (47 %) og en fordobling af eliminationshalveringstiden (37 ± 17 timer vs. 16 ± 5 timer) for itraconazol hos forsøgspersoner med cirrose sammenlignet med raske forsøgspersoner. Den samlede eksponering for itraconazol baseret på AUC var dog omtrent den samme hos patienter med cirrose og hos raske personer. Der foreligger ingen data fra langtidsbehandling med itraconazol af patienter med cirrose. (Se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af oralt itraconazol til patienter med nedsat nyrefunktion. Et farmakokinetisk studie, hvor der blev anvendt en enkelt dosis itraconazol på 200 mg (4 kapsler a 50 mg) blev udført med tre patientgrupper med nedsat nyrefunktion (uræmi: n=7, hæmodialyse: n=7 og kontinuerlig ambulantly peritonealdialyse: n=5). Hos forsøgspersoner med uræmi med en gennemsnitlig kreatininclearance på $13 \text{ ml/min.} \times 1,73 \text{ m}^2$ var eksponeringen baseret på AUC lettere reduceret i forhold til parametrene hos normalpopulationen. Det blev i dette studie ikke påvist, at hæmodialyse eller kontinuerlig ambulantly peritonealdialyse havde en væsentlig indvirkning på itraconazols farmakokinetik (T_{max} , C_{max} , og $AUC_{0-8 \text{ timer}}$). Profiler for plasmakoncentration-versus-tid udviste store interpersonlige variationer i alle tre grupper.

Efter en enkelt intravenøs dosis svarede den gennemsnitlige terminale halveringstid for itraconazol hos patienter med let (defineret i dette studie som kreatininclearance 50-79 ml/min), moderat (defineret i dette studie som kreatininclearance 20-49 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (defineret i dette studie som kreatininclearance $<20 \text{ ml/min}$) til

halveringstiden hos raske forsøgspersoner (interval af middelværdier henholdsvis 42-49 timer versus 48 timer hos patienter med nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner). Hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede eksponering for itraconazol, baseret på AUC, nedsat med henholdsvis ca. 30 % og 40 % sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Der foreligger ingen data fra langtidsbehandling med itraconazol af patienter med nedsat nyrefunktion. Dialyse påvirker ikke halveringstid eller clearance af itraconazol eller hydroxyitraconazol. Se også pkt. 4.2 og 4.4.

Pædiatrisk population

Der er udført kliniske farmakokinetiske studier hos børn og teenagerei alderen 5 måneder til 17 år af itraconazol kapsler, oral opløsning og intravenøse formuleringer, men data er begrænset. Kapsler og oral opløsning blev doseret individuelt i intervallet 1,5 til 12,5 mg/kg/dag, administreret en gang dagligt eller to gange dagligt. Den intravenøse formulering blev givet enten som en enkelt infusion på 2,5 mg/kg eller som en infusion på 2,5 mg/kg en eller to gange dagligt. For den samme daglige dosis opnåede 2 daglige doser sammenlignet med en daglig dosis maksimale og dalværdier for koncentrationer der var sammenlignelige med en daglig dosis hos voksne. Der kunne ikke observeres nogen væsentlig afhængighed af alder, hvad angår itraconazols AUC og totale clearance fra organismen, mens en svag relation mellem alder og itraconazols fordelingsvolumen, C_{max} og terminal eliminationshastighed blev observeret. Itraconazols tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen syntes således at være vægtrelaterede.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Itraconazol

Studier af akut oral toksicitet med itraconazol hos mus, rotter, marsvin og hunde tyder på en bred sikkerhedsmargin (4 til 16 gange den maksimalt anbefalede humane dosis [MRHD] på 400 mg/dag baseret på $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$).

Itraconazol er ikke et primært karcinogen hos rotter op til 13 mg/kg/dag (hanner) og 52 mg/kg/dag (hunner), eller hos mus op til 80 mg/kg/dag (1 gang MRHD baseret på $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$).

Non-kliniske data for itraconazol afslørede ingen indikationer for genotoksicitet, primær karcinogenicitet eller nedsat fertilitet. Ved høje doser på 40 og 80 mg/kg/dag hos rotter (1 og 2 gange MRHD baseret på $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$) sås der virkninger på den adrenale cortex, leveren og det mononukleære fagocytssystem, men disse synes kun at være af begrænset relevans for den forslåede kliniske anvendelse. Itraconazol ved høje doser blev fundet at medføre en dosisrelateret forøgelse af maternel toksicitet, embryotoksicitet og teratogenicitet hos rotter og mus. Der blev observeret en generelt lavere knoglemineraltæthed hos unge hunde efter kronisk administration af itraconazol (der sås ingen toksicitet op til 20 mg/kg/dag (2 gange MRHD baseret på $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$), og hos rotter blev der observeret en nedsat knoglepladeaktivitet, tab af knoglemasse i zona compacta i de store knogler og en øget knogleskørhed.

Reproduktionstoksikologi

Itraconazol blev fundet at medføre dosisrelateret forøgelse af maternel toksicitet, embryotoksicitet og teratogenicitet hos rotter ved 40 og 160 mg/kg/dag (1 og 4 gange

MRHD baseret på mg/m²/dag) og hos mus ved 80 og 160 mg/kg/dag (1 og 2 gange MRHD baseret på mg/m²/dag). Hos rotter viste teratogeniciteten sig som væsentlige skeletdefekter. Hos mus bestod den af encephalocoele og makroglossi. Der fandtes ingen teratogene virkninger hos kaniner ved doser op til 80 mg/kg/dag (4 gange MRHD baseret på mg/m²/dag).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold: hypromellose, macrogol og sukkerkugler (der består af majsstivelse, rensset vand og saccharose).

Kapselskal: titandioxid (E 171), gelatine, indigotin (E 132), erythrosin (E 127).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13777

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. november 1991

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

29. maj 2024