

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sporanox 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Sporanox oral lösning innehåller 10 mg itraconazol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml Sporanox oral lösning innehåller:

400 mg hydroxipropyl- β (cyklodextrin)

198 mg sorbitol

104 mg propylenglykol

0,005 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sporanox oral lösning är indicerad:

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

tid än 14 dagar om inga tecken på förbättring ses.

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

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

Användning hos patienter med motilitetsstörningar i magtarmkanalen

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

Pediatrisk population

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

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

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

Analgetika; anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol		
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin		
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Venetoklax (hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi, vid start och under 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 antidiariska, 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.	

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos patienter med motilitetsstörningar i magtarmkanalen

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

Korsreaktion

Uppgift saknas angående korsreaktion mellan itraconazol och andra antimykotiska azoler. Försiktighet bör iaktas om Sporanox oral lösning ordineras till patienter som är överkänsliga mot andra azoler.

Hjärteffekter

I en studie på friska frivilliga försökspersoner med Sporanox givet intravenöst sågs en övergående icke-symtomgivande minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion.

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

Sporanox bör inte användas hos patienter med hjärtsvikt eller med hjärtsviktsanamnes om inte fördelarna klart uppväger risken. Denna individuella nytta/risk-bedömning bör ta hänsyn till faktorer såsom indikationens svårighetsgrad, dos och behandlingstidens längd och individuella riskfaktorer för hjärtsvikt. Sådana patienter bör informeras om tecken och symtom på hjärtsvikt och bör behandlas med försiktighet och kontrolleras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt under behandling. Om sådana tecken eller symtom uppstår under behandlingen ska Sporanox utsättas.

Försiktighet bör iaktas när itraconazol och kalciumblockerare ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Levereffekter

Mycket sällsynta fall av svår levertoxicitet, inklusive några fall av akut leverinsufficiens med dödlig utgång, har inträffat vid användning av Sporanox. Några av dessa fall innefattade patienter utan tidigare leversjukdom. Några av dessa fall har observerats under den första månadens behandling, varav några under första veckan. Övervakning av leverfunktionen bör övervägas hos patienter som behandlas med Sporanox. Patienter bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet buksmärter eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras. De flesta fall av

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

Pediatrisk population

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

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Profylax hos neutropena patienter

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

Behandling av patienter med grav neutropeni

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

Hörselförlust

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

Cystisk fibros

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

Neuropati

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

Korsresistens

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

Interaktionspotential

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

Utbytbarhet

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

Hjälpämnen i Sporanox oral lösning

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

De interaktioner som listas i dessa tabeller har karakteriserats i studier som utfördes med rekommenderade doser av itrakonazol. Interaktionens omfattning kan dock vara beroende av den dos itrakonazol som administreras. En kraftigare interaktion kan uppkomma vid en högre dos eller med ett kortare doseringsintervall. Extrapolering av resultaten till andra doseringsregimer eller andra läkemedel bör ske med försiktighet.

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

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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itrakonazolnivåer (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel		
Isoniazid	Även om det inte har studerats direkt minskar isoniazid sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Rekommenderas inte
Rifampicin p.o. 600 mg OD	Itrakonazol AUC ↓	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Rekommenderas inte
Ciprofloxacin p.o. 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Använd med försiktighet
Erytromycin 1 g	Itrakonazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Använd med försiktighet
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Även om det inte har studerats direkt minskar dessa läkemedel sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Rekommenderas inte
Fenytoin p.o. 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxiittrakonazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Rekommenderas inte
Antineoplastiska medel		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itrakonazol.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itrakonazol.	Kontraindicerat
Efavirenz 600 mg	Itrakonazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxiittrakonazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Rekommenderas inte
Nevirapin p.o. 200 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Rekommenderas inte
Kobicistat, darunavir (boostad), elvitegravir (ritonavir-boostad), fosamprenavir (ritonavir-boostad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostad)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itrakonazol.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itrakonazolnivåer (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Indinavir p.o. 800 mg TID	Itrakonazolkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Kalciumantagonister		
Diltiazem	Även om det inte har studerats direkt ökar diltiazem sannolikt koncentrationen av itrakonazol.	Använd med försiktighet
Läkemedel för syrelaterade sjukdomar		
Antacida (aluminium-, kalcium-, magnesium- eller natriumbikarbonat), H ₂ -receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin), protonpumpshämmare (t.ex. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itrakonazol C _{max} ↓, AUC ↓	Använd med försiktighet
Andningsorganen: Övriga läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg BID	Itrakonazolkoncentration ↓	Rekommenderas inte
Övriga		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Även om det inte har studerats direkt minskar johannesört sannolikt koncentrationen av itrakonazol.	Rekommenderas inte

Tabell 2: Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itrakonazol, listade per läkemedelsklass

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Analgetika; anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Eletriptan, fentanyl	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Alfentanil, buprenorfin (i.v. och sublingualt), kannabinoider, metadon, sufentanil	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Oxikodon p.o. 10 mg,	Oxikodon p.o.: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Använd med försiktighet
Oxikodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxikodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antimykobakteriella medel; antimykotika för systemiskt bruk		
Isavukonazol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av isavukonazol.	Kontraindicerat
Bedakilin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av bedakilin.	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg OD	Rifabutinkoncentration ↑ (omfattning okänd)	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg BID	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dalmanaid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin.	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxikam 15 mg	Meloxikam $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion; medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin $C_{\max}$ ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 6,2-faldigt karebastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Venetoklax	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av venetoklax.	Kontraindicerat hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi vid start och under dositreringsfasen med venetoklax. I övrigt inte rekommenderat såvida inte fördelarna överväger riskerna. Se produktresumén för venetoklax.
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (t.ex. vinflunin, vinorelbin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel med undantag för kabazitaxel och regorafenib. Ingen statistiskt signifikant förändring av kabazitaxelexponering, men stora variationer noterades för dessa resultat. AUC för regorafenib förväntas minska (genom uppskattning av aktiv molekyldel).	Rekommenderas inte
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib $C_{\max}$ ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Entrectinib	Entrectinib $C_{\max}$ ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Talazoparib	Talazoparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Rekommenderas inte
Alitreinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, Tretinoin (oralt)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Busulfan 1 mg/kg var 6:e timme	Busulfan $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Använd med försiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Använd med försiktighet
Pemigatinib	Pemigatinib $C_{\max}$ ↑ 17%, AUC ↑ 91 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Även om det inte har studerats direkt, ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Cilostazol, kumariner (t.ex. warfarin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Itrakonazol kan öka koncentrationerna av paritaprevir.	Kontraindicerat
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralfenamidfumarat (TAF), tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Kobicistat, elvitegravir (ritonavir-boostad), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakvina- vir	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Indinavir p.o. 800 mg TID	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Använd med försiktighet
Hjärta och kretslopp (medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, antihypertensiva medel, beta-receptorblockerande medel, kalciumantagonister, medel vid hjärtsjukdomar, diuretika)		
Bepidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkandipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-faldigt, AUC ↑ 6,5-faldigt	Kontraindicerat
Kinidin 100 mg	Kinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-faldigt	Kontraindicerat
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-faldigt, AUC ↑ 6,3-faldigt	Rekommenderas inte
Riociguat, tadalafil (pulmonell hypertension)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Bosentan, diltiazem, guanfacin, andra dihydropyridiner (t.ex. amlodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin), verapamil	Även om det inte har studerats direkt, ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C_{max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Använd med försiktighet
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-faldigt, AUC ↑ 2,2-faldigt	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Kortikosteroider för systemiskt bruk; läkemedel för obstruktiva luftvägssjukdomar		
Ciklesonid, salmeterol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av salmeterol och den aktiva metaboliten av ciklesonid.	Rekommenderas inte
Budesonid INH 1 mg SD	Budesonid INH $C_{\max}$ ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-faldigt; budesonid (övriga formuleringar) koncentration ↑	Använd med försiktighet
Dexametason i.v. 5 mg Dexametason p.o. 4,5 mg	Dexametason i.v.: $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,3-faldigt Dexametason p.o.: $C_{\max}$ ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-faldigt	Använd med försiktighet
Flutikason INH 1 mg BID	Flutikason INH koncentration ↑	Använd med försiktighet
Metylprednisolon 16 mg	Metylprednisolon p.o. $C_{\max}$ ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-faldigt Metylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Flutikason nasalt	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av nasalt administrerat flutikason.	Använd med försiktighet
Läkemedel vid diabetes		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid $C_{\max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Använd med försiktighet
Saxagliptin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av saxagliptin.	Använd med försiktighet
Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel; antiemetika; medel vid förstoppning; medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid, naloxegol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Domperidon 20 mg	Domperidon $C_{\max}$ ↑ 2,7-faldigt, AUC ↑ 3,2-faldigt	Kontraindicerat
Aprepitant, loperamid, netupitant	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Immunsuppressiva medel		
Voklosporin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av voklosporin.	Kontraindicerat
Sirolimus (rapamycin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av sirolimus.	Rekommenderas inte
Ciklosporin, takrolimus	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Takrolimus i.v. koncentration ↑	Använd med försiktighet
Medel som påverkar serumlipidnivåerna		
Lomitapid	Även om det inte har studerats direkt ökar 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, pimoqid, quetiapin, sertindol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Midazolam (oralt) 7,5 mg	Midazolam (oralt) C _{max} ↑ 2,5 till 3,4-faldigt, AUC ↑ 6,6 till 10,8-faldigt	Kontraindicerat
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C _{max} ↑, AUC ↑	Kontraindicerat
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8-faldigt	Använd med försiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C _{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Buspiron 10 mg	Buspiron C _{max} ↑ 13,4-faldigt, AUC ↑ 19,2-faldigt	Använd med försiktighet
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentration ↑; Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter oromukosal administrering.	Använd med försiktighet
Risperidon 2-8 mg/dag	Risperidon och aktiv metabolit koncentration ↑	Använd med försiktighet
Zopiklon 7.5 mg	Zopiklon C _{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Använd med försiktighet
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Andningsorganen: Övriga läkemedel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg BID	Ivakaftor C _{max} ↑ 3,6-faldigt, AUC ↑ 4,3-faldigt Lumakaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Rekommenderas inte
Ivakaftor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ivakaftor.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Könshormoner och modulatorer av könsorgan; andra gynekologiska medel		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Urologiska medel		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Fesoterodin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av den aktiva metaboliten 5-hydroximetyltolterodin.	Måttligt eller gravt nedsatt njur- eller leverfunktion: Kontraindicerat Lätt nedsatt njur- eller leverfunktion: Samtidig användning ska undvikas Normal njur- eller leverfunktion: Använd med försiktighet med en maximal fesoterodindos på 4 mg
Solifenacin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av solifenacin.	Gravt nedsatt njurfunktion: Kontraindicerat Måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion: Kontraindicerat Använd med försiktighet till alla övriga patienter med en maximal solifenacindos på 5 mg.
Vardenafil	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av vardenafil.	Kontraindicerat hos patienter över 75 år; rekommenderas i övrigt inte.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektil dysfunktion och benign prostatahyperplasi), tamsulosin, tolterodin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektil dysfunktion)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Oxibutynin 5 mg	Oxibutynin $C_{\max}$ ↑ 2-faldigt, AUC ↑ 2-faldigt N-desetyloxibutynin $C_{\max}$ ↔, AUC ↔ Efter transdermal administrering: Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av oxibutynin efter transdermal administrering.	Använd med försiktighet

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (p.o. engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på läkemedelsnivå (↑ = ökning; ↔ = ingen förändring; ↓ = minskning)	Klinisk kommentar (se ovan för ytterligare information och se även avsnitt 4.3 och 4.4)
Andra läkemedel och övriga substanser		
Kolkicin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av kolkicin.	Kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Rekommenderas inte till övriga patienter.
Eliglustat	Även om det inte har studerats direkt förväntas itraconazol öka koncentrationerna av eliglustat.	Kontraindicerat hos långsamma metaboliserare av CYP2D6. Kontraindicerat hos intermediära metaboliserare av CYP2D6 eller snabba metaboliserare som tar en stark eller moderat CYP2D6-hämmare. Använd med försiktighet till intermediära och snabba CYP2D6-metaboliserare. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion bör en eliglustatdos på 84 mg/dag övervägas.
Cinacalcet	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av cinacalcet.	Använd med försiktighet

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Fertila kvinnor

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningstabell

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

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

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

Biverkningar	
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet*
<i>Ingen känd frekvens</i>	Serumsjuka, angioneurotiskt ödem, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition	
<i>Mindre vanliga</i>	Hypokalemi
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Yrsel, huvudvärk, dysgeusi
<i>Mindre vanliga</i>	Perifer neuropati*, parestesi, hypestesi
Ögon	
<i>Mindre vanliga</i>	Synstörningar (inklusive dubbelseende och dimsyn)
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga</i>	Tinnitus
<i>Ingen känd frekvens</i>	Övergående eller permanent hörselförlust*
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga</i>	Hjärtsvikt
<i>Ingen känd frekvens</i>	Kronisk hjärtinsufficiens*

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

* se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Infektioner och infestationer: Sinusit, övre luftvägsinfektion, rinit

Blodet och lymfsystemet: Granulocytopeni

Immunsystemet: Anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition: Hyperglykemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Psykiatriska tillstånd: Förvirring

Centrala och perifera nervsystemet: Sömnighet, skakningar

Hjärtat: Vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: Hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Lungödem, dysfoni

Magtarmkanalen: Störningar i magtarmkanalen, flatulens

Lever och gallvägar: Hepatit, gulsot, onormal leverfunktion

Hud och subkutan vävnad: Erytematösa utslag, hyperhidros

Njurar och urinvägar: Nedsatt njurfunktion, pollakisuri, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Erektill dysfunktion

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

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

Pediatrisk population

Säkerheten för Sporanox oral lösning utvärderades hos 250 pediatriska patienter i åldrarna 6 månader till 14 år som deltog i fem öppna kliniska prövningar. Dessa patienter fick minst en dos av Sporanox

oral lösning för profylaktisk behandling av svampinfektion, eller för behandling av muntorsk eller systemiska svampinfektioner.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

PK/PD-förhållande

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

Resistensmekanism(er)

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

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

innebära resistens mot andra azoler.

Brytpunkter

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

Candida- och Aspergillus-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>
Cladosporium spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
Fonsecaea spp. ¹
Geotrichum spp.
Histoplasma spp.
Malassezia (tidigare Pityrosporum) spp.
Microsporum 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>
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Naturligt resistenta organismer
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
Scopulariopsis spp.

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

² Itrakonazolresistenta stammar av *Aspergillus fumigatus* har rapporterats.

³ Naturlig intermediär känslighet.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Itraconazol

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Maximala plasmakoncentrationer nås inom 2,5 timmar efter administrering av den orala lösningen. Som en följd av icke-linjär farmakokinetik ackumuleras itraconazol i plasma vid upprepad dosering. Steady state-koncentrationer nås vanligen inom 15 dagar med C_{max} och AUC värden 4 till 7-faldigt högre än de som ses efter en singeldos. Steady state C_{max}-värden på ca 2 µg/ml nås efter oral administrering av 200 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden hos itraconazol sträcker sig vanligen från 16–28 timmar efter en engångsdos och ökar till 34 till 42 timmar vid upprepad dosering. När behandlingen avbryts sjunker plasmakoncentrationerna av itraconazol till en nästan opåvisbar

koncentration inom 7–14 dagar, beroende på dos och behandlingstid. Medelvärde för total plasmaclearance av itraconazol efter intravenös administrering är 278 ml/min. Itraconazolclearance minskar vid högre doser på grund av mättad levermetabolism.

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Itraconazol metaboliseras i stor utsträckning i levern till ett stort antal metaboliter. *In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet som är involverat i itraconazols metabolism.

Huvudmetaboliten är hydroxiitraconazol som *in vitro* uppvisat en med itraconazol jämförbar fungicid effekt, den lägsta plasmanivån (dalvärdet) av denna metabolit är cirka två gånger högre än den som noterats för itraconazol.

Eliminering

Itraconazol utsöndras huvudsakligen som inaktiva metaboliter i urinen (35 %) och via avföringen (54 %) inom en vecka efter en dos oral lösning. Utsöndring av itraconazol och den aktiva metaboliten hydroxiitraconazol via njurarna utgör mindre än 1 % av en intravenös dos. Baserat på en oral, radioaktivt märkt dos, varierar den fekala utsöndringen av oförändrat läkemedel mellan 3–18 % av dosen. Eftersom redistribution av itraconazol från keratinösa vävnader verkar vara försumbar är eliminering av itraconazol från dessa vävnader relaterad till regeneration av epidermis. I motsats till plasma kvarstår koncentrationen i hud i 2–4 veckor efter utsättning av en 4-veckors behandling och i nagelkeratin, där itraconazol kan påvisas så tidigt som 1 vecka efter behandlingens början, under minst 6 månader efter slutet på en 3-månaders behandlingsperiod.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. En farmakokinetisk studie med en engångsdos av itraconazol på 200 mg (fyra 50 mg-kapslar) genomfördes i tre grupper av patienter med nedsatt njurfunktion (uremi: n=7; hemodialys: n=7; och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys: n=5). Hos uremiska patienter med ett

genomsnittligt kreatininclearance på 13 ml/min x 1,73 m² var exponeringen, baserat på AUC, något minskad jämfört med parametrarna i normalpopulationen. Denna studie visade inte någon signifikant effekt av hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys på farmakokinetiken för itraconazol (T_{max}, C_{max} och AUC_{0-8h}). Profilerna över plasmakoncentration avsatt mot tiden uppvisade en stor interindividuell variation i alla tre grupperna.

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

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

Pediatrisk population

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

Hydroxiopropyl-β (cyclodextrin)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol

Itraconazol är inte en primär karcinogen hos råttor upp till 13 mg/kg/dag (hanar) och 52 mg/kg/dag (honor) eller mus upp till 80 mg/kg/dag (1 gång maximal rekommenderad dos till människa [MRHD] baserat på mg/m²/dag).

Prekliniska data för itraconazol visade ingen antydning till gentoxicitet, primär karcinogenicitet eller försämrad fertilitet. Vid höga doser på 40 och 80 mg/kg/dag hos råttor (1- och 2-gånger MRHD baserat på mg/m²/dag), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytsystemet, men detta tros ha liten klinisk relevans vid rekommenderad klinisk användning. Hos unga hundar observerades en total lägre benmineraldensitet efter kronisk administrering av itraconazol (ingen toxicitet observerades upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger MRHD baserat på mg/m²/dag)). Hos råttor observerades en minskad benplattsaktivitet, förtunning av zona compacta i de större benen och en ökad benskörhet.

Hydroxiopropyl-β (cyclodextrin)

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

induktion av exokrint bukspottkörteladenokarcinom anses inte vara relevant för människa.

Reproduktionseffekter

Itakonazol 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 encefalocle och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin upp till 80 mg/kg/dag dos (4 gånger MRDH baserat på mg/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år. Bruten förpackning är hållbar i 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy
PB 15
02621 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12546

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.09.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 01.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2024