

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sporanox 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg itraconazol.

Hjälpämne med känd effekt: Sackaros

En kapsel innehåller 154–176 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Hård gelatinkapsel, blå ogenomskinlig överdel och rosa genomskinlig underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Nagelsvamp och nagelinfektioner orsakade av jästsvamp
- Candidavaginit
- Svåra dermatofytinfektioner i huden som inte svarat på andra behandlingar
- Pityriasis versicolor
- Systemiska/djupa svampinfektioner:
 - systemisk aspergillos och kandidos
 - immunsupprimerade patienter med kryptokockos och alla patienter med kryptokockos i centrala nervsystemet (inklusive kryptokockmeningit), Sporanox ska endast ges om den primära behandlingen anses olämplig eller har visat sig vara ineffektiv
 - histoplasmos
 - blastomykos
 - sporotrikos (inklusive lymfokutan/kutan och extrakutan sporotrikos)
 - parakockidioidomykos
 - övriga ovanliga systemiska svampsjukdomar

Nationella och lokala riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

För att möjliggöra optimal absorption bör Sporanox kapslar tas omedelbart efter en måltid.

Kapslarna ska sväljas hela.

Gynekologiska infektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Alternativ</i>	<i>Dosering</i>	<i>Behandlingstid</i>
Candidavaginit	I	2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen	1 dag
	II	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	3 dagar

Hudinfektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Alternativ</i>	<i>Dosering</i>	<i>Behandlingstid</i>
Tinea corporis, tinea cruris och tinea interdigital pedis	I	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	1 vecka
	II	1 kapsel (100 mg) en gång dagligen	2 veckor
Svampinfektion på fotsulorna (tinea pedis) och svampinfektion på handflatorna (tinea manus)	I	2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen	1 vecka
	II	1 kapsel (100 mg) en gång dagligen	4 veckor
Pityriasis versicolor		2 kapslar (200 mg) en gång dagligen	1 vecka
Hos vissa immunsupprimerade patienter (t.ex. patienter med neutropeni eller HIV-infektion eller organtransplanterade patienter) kan den orala biotillgängligheten av itraconazol i SporanoX vara nedsatt. Dosen kan därför behöva fördubblas.			

Svamp och jästsvampinfektioner i naglar									
Pulsbehandling av nagelsvamp	Dosering och behandlingstid								
	En pulsbehandlingsperiod inbegriper 2 kapslar (200 mg) två gånger dagligen under en vecka. För infektioner i fingernaglarna rekommenderas två pulsbehandlingsperioder och för infektioner i tånaglarna tre pulsbehandlingsperioder. Mellan varje pulsbehandlingsperiod hålls en 3-veckor lång paus i behandlingen. Ett kliniskt svar ses då en ny nagel växer ut efter avslutad behandling.								
Infektionens plats	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6	Vecka 7	Vecka 8	Vecka 9
Infektion i tånaglar, som kan vara förknippad med infektion i fingernaglar	Puls 1	Paus i behandling			Puls 2	Paus i behandling			Puls 3
Infektion endast i fingernaglar	Puls 1	Paus i behandling			Puls 2				
Kontinuerlig behandling av nagelsvamp	Dosering					Behandlingstid			
Infektion i tånaglar, som kan vara förknippad med infektion i fingernaglar	2 kapslar (200 mg) en gång dagligen					3 månader			

Itraconazol elimineras långsammare från hud- och nagelvävnad än från plasma. Optimal klinisk och mykologisk effekt uppnås därför 2–4 veckor efter avslutad behandling av svampinfektioner i huden och 6–9 månader efter avslutad behandling av svampinfektion i naglarna.

Systemiska svampinfektioner			
<i>Infektion</i>	<i>Dosering</i>	<i>Genomsnittlig behandlingstid¹</i>	<i>Observera</i>
Aspergillos	200 mg en gång dagligen	2–5 månader	Öka dosen till 200 mg 2 gånger/dag vid invasiv eller disseminerad sjukdom.
Kandidos	100–200 mg en gång dagligen	3 veckor till 7 månader	Öka dosen till 200 mg 2 gånger/dag vid invasiv eller disseminerad sjukdom.
Kryptokockos exklusive kryptokockmeningit	200 mg en gång dagligen	2 månader till 1 år	
Kryptokockmeningit	200 mg två gånger dagligen	2 månader till 1 år	Underhållsbehandling: se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet.
Histoplasmos	200 mg en gång dagligen till 200 mg två gånger dagligen	8 månader	
Blastomykos	100 mg en gång dagligen till 200 mg två gånger dagligen	6 månader	
Lymfokutan och kutan sporotrikos	100 mg eller 200 mg en gång dagligen (lokala lesioner), eller 200 mg två gånger dagligen (omfattande lesioner)	3 till 6 månader	
Extrakutan sporotrikos	200 mg två gånger dagligen	12 månader	
Parakockidioidomykos	100 mg en gång dagligen	6 månader	Inga data finns tillgängliga angående effekten av Sporanox kapslar vid behandling av parakockidioidomykos hos patienter med HIV-infektion.
Kromoblastomykos (tidigare kromomykos)	200–400 mg en gång dagligen	6 månader	

¹ Behandlingstiden bör justeras enligt kliniskt svar

Pediatrisk population

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

Äldre

Kliniska data från användning av Sporanox kapslar hos äldre patienter är begränsade.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

- Behandling med Sporanox är kontraindicerad hos patienter med känd överkänslighet mot itraconazol eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel.
- Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat med Sporanox kapslar, såsom nedan angivna exempel (se avsnitt 4.4 och 4.5):

Analgetika, anestetika		
Ergotalkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk, medel mot mykobakterier, 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
Bepidil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonell hypertension)
Dofetilid	Lerkandipin	
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 (t.ex. neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oralt)	Quetiapin	Triazolam
Urologiska medel		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt till svårt nedsatt leverfunktion).
Dapoxetin	Fesoterodin (hos patienter med måttligt till svårt 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 måttlig CYP2D6-hämmare)	

En förhöjd plasmanivå av dessa läkemedel till följd av samtidig administrering av itraconazol kan öka eller förlänga både terapeutiska effekter och biverkningar i en sådan utsträckning att en potentiellt allvarlig situation kan uppstå. Exempelvis kan förhöjda plasmanivåer av några av dessa läkemedel leda till QT-förlängning och kammararytmier, inklusive fall av torsade de pointes, en potentiellt dödlig arytmi. Se avsnitt 4.4 och 4.5.

- Sporanox kapslar ska inte ges till patienter som uppvisar tecken på kammararytmier, t ex hjärtsvikt eller hjärtsvikt i anamnesen, med undantag av behandling av livshotande eller andra allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Sporanox kapslar ska inte ges till gravida kvinnor (annat än i livshotande fall) (se avsnitt 4.6).

Kvinnor i fertil ålder, som kan bli gravida, ska använda preventivmedel vid behandling med Sporanox. Effektiv preventivmetod bör fortsätta till menstruationsperioden efter avslutad Sporanox-behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Korsreaktion

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

Hjärteffekter

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

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

högre.

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, dosering (t.ex. dygnsdos) och behandlingstidens längd samt individuella riskfaktorer för hjärtsvikt. Dessa riskfaktorer innefattar hjärtsjukdomar såsom ischemisk hjärtsjukdom och klaffsjukdom, betydande lungsjukdom såsom kronisk obstruktiv lungsjukdom, njursvikt samt andra ödematösa sjukdomar. Sådana patienter bör informeras om tecken och symtom på hjärtsvikt och bör behandlas med försiktighet och kontrolleras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt under behandling. Om sådana tecken eller symtom uppstår under behandlingen ska Sporanox utsättas.

Kalciumblockerare kan ha negativa inotropa effekter vilka kan förstärka itraconazols motsvarande effekter. Itraconazol kan dessutom hämma metabolismen hos kalciumblockerare. Därför bör försiktighet iaktas när itraconazol och kalciumblockerare ges samtidigt på grund av ökad risk för hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

Levereffekter

Mycket sällsynta fall av svår levertoxicitet, inklusive några fall av akut leverinsufficiens med dödlig utgång, har inträffat vid användning av Sporanox. De flesta av dessa fall innefattade patienter med befintlig leversjukdom vilka behandlades för systemiska infektioner, hade andra betydande sjukdomar och/eller tog andra levertoxiska läkemedel samtidigt. Några av dessa patienter hade inte några uppenbara riskfaktorer för leversjukdom. En del av dessa patienter hade inga riskfaktorer för leversjukdom. Några av dessa fall har observerats under den första månadens behandling, varav några redan under första veckan.

Övervakning av leverfunktionen bör övervägas hos patienter som behandlas med Sporanox. Patienterna bör instrueras att genast kontakta sin läkare vid tecken och symtom tydande på hepatit såsom anorexi, illamående, kräkningar, trötthet, buksmärter eller mörk urin. Hos dessa patienter bör behandlingen omedelbart avslutas och leverfunktionstest utföras.

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

Behandling med Sporanox avråds starkt till patienter med förhöjda eller onormala leverenzymmer eller pågående leversjukdom, eller som har upplevt levertoxicitet med andra läkemedel, såvida det inte föreligger en allvarlig eller livshotande situation där den förväntade nyttan överstiger risken. Det rekommenderas att leverfunktionen övervakas hos patienter med tidigare leverfunktionsavvikelser eller hos patienter som har erhållit levertoxicitet med andra läkemedel. Se avsnitt 5.2.

Minskad surhetsgrad i magsäcken

Absorptionen av itraconazol i Sporanox kapslar är nedsatt när surhetsgraden i magsäcken är minskad. Hos patienter med minskad surhetsgrad i magsäcken, oavsett om det beror på sjukdom (t.ex. aklorhydry) eller på samtidig medicinering (t.ex. läkemedel som minskar surhetsgraden i magsäcken) rekommenderas det att Sporanox kapslar tas tillsammans med en syrainnehållande dryck (t.ex. en vanlig coladryck, inte light). Det rekommenderas att syraneutraliserande läkemedel (t.ex. aluminiumhydroxid) tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av Sporanox kapslar.

Den antimykotiska aktiviteten bör övervakas och itraconazoldosen ökas när detta bedöms nödvändigt. Se avsnitt 4.5 och 5.2.

Pediatrisk population

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

Äldre

Kliniska data från användning av Sporanox hos äldre patienter är begränsade. Det rekommenderas att Sporanox endast ges till dessa patienter om det fastställs att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna. Generellt rekommenderas att dosvalet för en äldre patient övervägs så att det tar hänsyn till den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidigt andra sjukdomar i denna population eller annan läkemedelsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Endast begränsade data finns tillgängliga angående användning av oralt itraconazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Itraconazolexponeringen kan vara lägre hos vissa patienter med njursvikt. Administrering av läkemedlet till denna patientpopulation ska ske med försiktighet och dosanpassning kan behöva övervägas.

Hörselnedsättning

Övergående eller permanent hörselnedsättning har rapporterats hos patienter som behandlats med itraconazol. Hörselnedsättning var ofta förknippad med samtidig användning av itraconazol och kinidin, vilket är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Hörselnedsättningen upphör vanligtvis då behandlingen avbryts, men kan bli bestående hos vissa patienter.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Hos vissa patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. neutropeni, AIDS- eller organtransplanterade patienter) kan biotillgängligheten av oralt administrerat itraconazol vara nedsatt.

Patienter med akuta livshotande systemiska svampinfektioner

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

AIDS-patienter

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

Cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros observerades variationer i terapeutiska koncentrationer av itraconazol när itraconazol oral lösning administrerades i doser på 2,5 mg/kg två gånger dagligen vid steady state. Cirka 50 % av patienterna som var över 16 år uppnådde steady state-koncentrationer > 250 ng/ml, men ingen av patienterna som var under 16 år uppnådde detta. Om en patient inte svarar på Sporanox kapslar bör man överväga att byta till annan alternativ behandling.

Neuropati

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

Störningar i kolhydratmetabolismen

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

Korsresistens

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

Utbytbarhet

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

Interaktionspotential

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Exempel på läkemedel som kan påverka plasmakoncentrationen av itraconazol listas per läkemedelsklass i tabell 1 nedan. Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itraconazol listas i tabell 2 nedan. På grund av antalet interaktioner är de eventuella förändringarna av säkerhet och effekt för interagerande läkemedel inte inkluderade. Förteckningen med exempel på interagerande läkemedel i tabellerna nedan är inte fullständig och därför ska produktresumén för varje läkemedel som administreras samtidigt med itraconazol 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 itraconazol, där det tas hänsyn till graden av koncentrationsökning och säkerhetsprofilen hos det interagerande läkemedlet (se även avsnitt 4.3 och 4.4 för ytterligare information). Bedömningen av de angivna substansernas interaktionspotential baserades på humana farmakokinetiska studier med itraconazol och/eller farmakokinetiska studier med andra starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) och/eller *in vitro* data:

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

De interaktioner som listas i följande tabeller har observerats i studier som utfördes med rekommenderade doser av itraconazol. Interaktionens omfattning kan dock vara beroende av den dos itraconazol som administrerats. En kraftigare interaktion kan uppkomma vid högre doser och vid kortare doseringsintervall. Extrapolering av resultaten till andra doseringsregimer eller andra läkemedel bör ske med försiktighet.

När behandlingen avslutas minskar plasmakoncentrationen av itraconazol till en nästan omätbar koncentration inom 7–14 dagar beroende på dos och behandlingstid. Hos patienter med levercirros eller

hos individer som får CYP3A4-hämmare, kan minskningen av plasmakoncentrationerna vara långsammare. Detta är särskilt viktigt att beakta när behandling med läkemedel vars metabolism påverkas av itraconazol inleds (se avsnitt 5.2).

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

Exempel på läkemedel enligt läkemedelsklass (per oral [p.o.] engångsdos om inget annat anges)	Förväntad/potentiell effekt på itraconazolkoncentrationerna (↑ = 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; medel mot mykobakterier		
Isoniazid	Även om det inte har studerats direkt minskar isoniazid sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Rekommenderas inte
Rifampicin p.o. 600 mg 1 gång/dag	Itraconazol AUC ↓	Rekommenderas inte
Rifabutin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Rekommenderas inte
Ciprofloxacin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Använd med försiktighet
Erytromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Använd med försiktighet
Klaritromycin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Även om det inte har studerats direkt minskar dessa läkemedel sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Rekommenderas inte
Fenytoin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Rekommenderas inte
Antineoplastiska medel		
Idelalisib	Även om det inte har studerats direkt ökar idelalisib sannolikt koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet
Virushämmande medel för systemiskt bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller utan dasabuvir)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Kontraindicerat
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxiitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Rekommenderas inte
Nevirapin p.o. 200 mg 1 gång/dag	Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Rekommenderas inte
Kobicistat, darunavir (boostrad), elvitegravir (ritonavir-boostrad), fosamprenavir (ritonavir-boostrad), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-boostrad)	Även om det inte har studerats direkt förväntas dessa läkemedel öka koncentrationerna av itraconazol.	Använd med försiktighet
Indinavir p.o. 800 mg 3 gånger/dag	Itraconazolkoncentration ↑	Använd med försiktighet

Kalciumantagonister		
Diltiazem	Även om det inte har studerats direkt ökar diltiazem sannolikt koncentrationen av itraconazol.	Använd med försiktighet
Medel vid syrerelaterade symptom		
Antacida (aluminium-, kalcium-, magnesium- eller natriumbikarbonat), H ₂ -receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin), protonpumpshämmare (t.ex. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Använd med försiktighet
Andningsorganen: övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2 gånger/dag	Itraconazolkoncentration ↓	Rekommenderas inte
Övriga		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Även om det inte har studerats direkt minskar johannesört sannolikt koncentrationen av itraconazol.	Rekommenderas inte

Tabell 2 Exempel på läkemedel vilkas plasmakoncentrationer kan påverkas av itraconazol, listade per läkemedelsklass.

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

Rifabutin p.o. 300 mg 1 gång/dag	Rifabutinkoncentration ↑ (omfattning okänd).	Rekommenderas inte
Klaritromycin p.o. 500 mg 2 gånger/dag	Klaritromycinkoncentration ↑	Använd med försiktighet
Delamanid	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av delamanid.	Använd med försiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av karbamazepin.	Rekommenderas inte
Antiinflammatoriska och antireumatiska medel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Använd med försiktighet
Medel vid maskinfektion, medel mot protozoer		
Halofantrin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av halofantrin.	Kontraindicerat
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Kinin 300 mg	Kinin C _{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Använd med försiktighet
Antihistaminer för systemiskt bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Ebastin 20 mg	Ebastin C _{max} ↑ 2,5-faldigt, AUC ↑ 6,2-faldigt karebastin C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-faldigt	Rekommenderas inte
Bilastin, rupatadin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Antineoplastiska medel		
Irinotekan	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av irinotekan och dess aktiva metabolit.	Kontraindicerat
Venetoklax	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av venetoklax.	Kontraindicerat hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi vid start och under dositreringsfasen med venetoklax. I övrigt inte rekommenderat såvida inte fördelarna överväger riskerna. Se produktresumén för venetoklax.
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib,	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel med undantag för kabazitaxel och	Rekommenderas inte

docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (t.ex. vinflunin, vinorelbin)	regorafenib. Ingen statistiskt signifikant förändring av kabazitaxelexponering, men stora variationer noterades för dessa resultat. AUC för regorafenib förväntas minska (genom uppskattning av aktiv molekyldel).	
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib $C_{\max}$ ↑ 3,2-faldigt, AUC ↑ 6,7-faldigt	Rekommenderas inte
Entrectinib	Entrectinib $C_{\max}$ ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-faldigt	Rekommenderas inte
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-faldigt	Rekommenderas inte
Talazoparib	Talazoparib $C_{\max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Rekommenderas inte
Alitretinoin (oralt), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoin (oralt)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Busulfan 1 mg/kg var 6:e timme	Busulfan $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Använd med försiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg $C_{\max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Använd med försiktighet
Pemigatinib	Pemigatinib $C_{\max}$ ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Använd med försiktighet
Antikoagulantia		
Dabigatran, tikagrelor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
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)	Itakonazol kan öka koncentrationerna av paritaprevir.	Kontraindicerat
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralfenamidfumarat (TAF), tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Kobicistat, elvitegravir (ritonavir-boostad), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakvinavir	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Indinavir p.o. 800 mg 3 gånger/dag	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)		
Bepriidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkandipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (för 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
Kortikosteroider för systemiskt bruk, medel vid 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 som inhalation 1 mg engångsdos	Budesonid som inhalation $C_{\max}$ ↑ 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 som inhalation 1 mg 2 gånger/dag	Flutikason som inhalation, 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
Diabetesmedel		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid $C_{\max}$ ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Använd med försiktighet
Saxagliptin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av saxagliptin.	Använd med försiktighet

Mag-tarmmedel, inklusive antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, antiemetika, medel vid förstoppning, medel vid funktionella mag-tarmsymtom		
Cisaprid, naloxegol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Domperidon 20 mg	Domperidon $C_{\max}$ ↑ 2,7-faldigt, AUC ↑ 3,2-faldigt	Kontraindicerat
Aprepitant, loperamid, netupitant	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Immunsuppressiva medel		
Voklosporin	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av voklosporin.	Kontraindicerat
Sirolimus (rapamycin)	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av sirolimus.	Rekommenderas inte
Ciklosporin, takrolimus	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Använd med försiktighet
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg 1 gång/dag	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 (t.ex. neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel)		
Lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Kontraindicerat
Midazolam (oralt) 7,5 mg	Midazolam (oralt) $C_{\max}$ ↑ 2,5 till 3,4-faldigt, AUC ↑ 6,6 till 10,8-faldigt	Kontraindicerat
Triazolam 0,25 mg	Triazolam $C_{\max}$ ↑, AUC ↑	Kontraindicerat
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 2,8-faldigt	Använd med försiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol $C_{\max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Använd med försiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 2,6-faldigt	Använd med försiktighet
Buspiron 10 mg	Buspiron $C_{\max}$ ↑ 13,4-faldigt, AUC ↑ 19,2-faldigt	Använd med försiktighet
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: koncentration ↑; Även om det inte har studerats direkt	Använd med försiktighet

	ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av midazolam efter användning i munhålan.	
Risperidon 2-8 mg/dag	Koncentration av risperidon och aktiv metabolit ↑	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 medel vid sjukdomar i andningsorganen		
Lumakaftor/ivakaftor p.o. 200/250 mg 2 gånger/dag	Ivakaftor $C_{\max}$ ↑ 3,6-faldigt, AUC ↑ 4,3-faldigt Lumakaftor $C_{\max}$ ↔, AUC ↔	Rekommenderas inte
Ivakaftor	Även om det inte har studerats direkt ökar itrakonazol sannolikt koncentrationerna av ivakaftor.	Använd med försiktighet
Könshormoner och modulatorer av könsorgan, övriga medel för gynekologiskt bruk		
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 svårt 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.	Svårt nedsatt njurfunktion: kontraindicerat. Måttligt eller svårt 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 inte till övriga patienter.

Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektil dysfunktion och godartad prostatahyperplasi), tamsulosin, tolterodin	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol sannolikt koncentrationerna av dessa läkemedel.	Rekommenderas inte
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektil dysfunktion)	Även om det inte har studerats direkt ökar itraconazol 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 itraconazol sannolikt koncentrationerna av oxibutynin efter transdermal administrering.	Använd med försiktighet
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 måttlig 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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Det finns endast begränsad information gällande användningen av Sporanox under graviditet. Vid uppföljning efter marknadsgodkännandet har fall av medfödda missbildningar rapporterats. Dessa fall innefattar skelettmissbildningar, urogenitala, kardiovaskulära och oftalmologiska missbildningar samt kromosom- och multipelmissbildningar. Ett orsakssamband med Sporanox har inte fastställts.

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

Fertilitet

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

Amning

Små mängder av itraconazol passerar över i modersmjölk. De förväntade fördelarna med Sporanox-behandlingen bör därför vägas mot den potentiella risken som amning kan medföra. I tveksamma fall bör patienten inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. När man framför fordon och använder maskiner måste hänsyn tas till att biverkningar som yrsel, synrubbingar och hörselnedsättning (se avsnitt 4.8) kan inträffa i vissa fall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan härrör från öppna och dubbelblinda kliniska studier med Sporanox kapslar och omfattade 8 499 patienter som behandlades för dermatomykoser eller onykomykos, samt från spontanrapporter.

Nedanstående tabell visar biverkningar per organsystemklass. Inom varje organsystemklass struktureras biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande:

mycket vanliga (1/10); vanliga (1/100, < 1/10); mindre vanliga (1/1 000, < 1/100); sällsynta (1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar	
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Sinuit, övre luftvägsinfektioner, rinit
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Leukopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet*
Sällsynta	Serumsjuka, angioneurotiskt ödem,

	anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet Ingen känd frekvens	Pseudoaldosteronism
Metabolism och nutrition Sällsynta	Hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga Sällsynta	Huvudvärk Tremor, parestesi, hypestesi, dysgeusi
Ögon Sällsynta	Synstörningar (inklusive diplopi och dimsyn)
Öron och balansorgan Sällsynta	Övergående eller permanent hörselnedsättning*, tinnitus
Hjärtat Sällsynta	Hjärtsvikt*, bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Sällsynta	Dyspné
Magtarmkanalen Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Buksmärta, illamående Diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, flatulens Pankreatit
Lever och gallvägar Mindre vanliga Sällsynta	Onormal leverfunktion Allvarlig levertoxicitet (inklusive några fall av dödlig akut leversvikt)*, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga Sällsynta	Urtikaria, utslag, klåda Toxisk epidermal nekrolis, Stevens Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, leukocytoklastisk vaskulit, alopeci, ljuskänslighet
Njurar och urinvägar Sällsynta	Pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga Sällsynta	Menstruationsrubbing Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Sällsynta	Ödem
Undersökningar och provtagningar Sällsynta	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

* Se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande är en lista över biverkningar förknippade med itraconazol vilka har rapporterats i kliniska studier med Sporanox oral lösning och/eller intravenöst administrerat Sporanox (med undantag av biverkningstermen ”inflammation vid injektionsstället” som är specifik för intravenös injektion).

Blodet och lymfsystemet: granulocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet: anafylaktoida reaktioner

Metabolism och nutrition: hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiatriska tillstånd: förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet: perifer neuropati*, svindel, somnolens

Hjärtat: hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, takykardi

Blodkärl: hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: lungödem, dysfoni, hosta

Magtarmkanalen: mag-tarmsjukdom

Lever och gallvägar: leversvikt*, hepatit, ikterus

Hud och subkutan vävnad: erytematösa utslag, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv: myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar: nedsatt njurfunktion, urininkontinens

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

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

Pediatrik population

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

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos pediatrika patienter: huvudvärk (3,0 %), kräkningar (3,0 %), buksmärtor (2,4 %), diarré (2,4 %), onormal leverfunktion (1,2 %), hypotension (1,2 %), illamående (1,2 %) och urtikaria (1,2 %). Generellt sett har biverkningarna hos pediatrika patienter en liknande karaktär som de som ses hos vuxna patienter, men incidensen är högre hos de pediatrika patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Behandling

I händelse av överdosering ska stödjande behandling ges.

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

Itraconazol kan inte avlägsnas med hemodialys.

Specifik antidot saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Itrakonazol är ett triazolderivat med brett spektrum.

Studier *in vitro* har visat att itrakonazol hämmar syntesen av ergosterol i svampceller. Ergosterol är en vital del av svampcellens cellmembran. Hämning av ergosterolsyntesen leder till fungistatisk effekt.

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

Brytpunkter

Brytpunkter för itrakonazol 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. guilliermondi*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 itrakonazol 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 itrakonazol 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.

In vitro-studier visar att itrakonazol hämmar tillväxten av ett stort antal humanpatogena svampar vid koncentrationer ≤ 1 µg/ml. Dessa är:

Candida spp. (inklusive *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* och *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., inklusive *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (tidigare *Penicillium*) *marneffe*, *Sporothrix schenckii* och *Trichosporon* spp. Itrakonazolaktivitet observerades också *in vitro* mot arterna *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. och mot diverse andra jästsvampar och svampar.

Candida krusei, *Candida glabrata* och *Candida guilliermondii* är vanligtvis de minst känsliga *Candida*-arterna med några isolat som uppvisar otvetydig resistens mot itraconazol *in vitro*.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Itraconazol absorberas snabbt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer av ometaboliserat itraconazol uppnås inom 2–5 timmar efter administrering av en oral kapsel. Den absoluta orala biotillgängligheten av itraconazol är cirka 55 %. Den högsta orala biotillgängligheten uppnås när kapslarna tas omedelbart efter en måltid.

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

Itraconazolexponeringen är lägre med kapselformuleringen än med den orala lösningen när samma dos av läkemedlet ges (se avsnitt 4.4).

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Efter en intravenös engångsdos var de genomsnittliga terminala halveringstiderna för itraconazol hos patienter med lätt (definierades i denna studie som $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$), måttligt (definierades i denna

studie som CrCl 20–49 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (definierades i denna studie som CrCl < 20 ml/min) jämförbara med de hos friska försökspersoner (ett intervall av medelvärden på 42–49 timmar för patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med 48 timmar för friska försökspersoner). Den totala exponeringen för itraconazol, baserat på AUC, minskade med cirka 30 % respektive 40 % hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Itraconazol

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-gång MRHD baserat på mg/m²/dag), observerades påverkan på binjurebarken, levern och det mononukleära fagocytsystemet, men detta tros ha liten relevans vid rekommenderad klinisk användning. Hos unga hundar observerades en total lägre benmineraldensitet efter kronisk administrering av itraconazol (ingen toxicitet observerades upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger MRHD baserat på mg/m²/dag)). Hos råttor observerades en minskad benplattsaktivitet, förtunning av zona compacta i de större benen och en ökad benskörhet.

Reproduktionseffekter

Itraconazol sågs orsaka en dosrelaterad ökning av maternell toxicitet, embryotoxicitet och teratogenicitet hos råttor 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 råttor bestod teratogeniciteten av omfattande skelettutvecklingsstörningar, hos mus av hjärnbräck och makroglossi. Inga teratogena effekter sågs hos kanin med doser upp till 80 mg/kg/dag (4 gånger MRDH baserat på mg/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

hypromellos

makrogol

sockerpellets (bestående av majsstärkelse, renat vatten och sackaros)

Kapselhölje:
gelatin
erytrosin (E 127)
indigotinsulfonat (E 132)
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4, 6, 14, 28 och 60 kapslar. PVC/LDPE/PVDC/aluminium-blister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna ska sväljas hela.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy
PB 15
02621 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11191

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1993
Datum för den senaste förnyelsen: 26.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.2.2025